

Universidade Federal do Paraná

BRUNO RAFAEL REICHERT BOARETTO

**CONTROLE DE SINCRONIZAÇÃO ANÔMALA EM
REDES NEURAIS**

Curitiba
2018

BRUNO RAFAEL REICHERT BOARETTO

**CONTROLE DE SINCRONIZAÇÃO ANÔMALA EM
REDES NEURAIS**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Física do Setor de Ciências Exatas da Universidade Federal do Paraná, como requisito para a obtenção do grau de Mestre em Física.

Orientador: Prof. Dr. Sergio Roberto Lopes

Curitiba
2018

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELO SISTEMA DE BIBLIOTECAS/UFPR
BIBLIOTECA DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA

B662c

Boaretto, Bruno R. R.

Controle de sincronização anômala em redes neurais / Bruno R. R. Boaretto. – Curitiba, 2018.
67 f. : il. color. ; 30 cm.

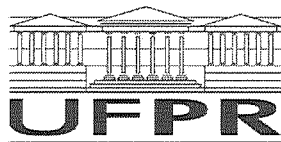
Dissertação - Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências Exatas, Programa de Pós-Graduação em Física, 2018.

Orientador: Sergio Roberto Lopes.

1. Redes neurais. 2. Sincronização anômala. 3. Supressão de sincronização. 4. Comportamento não-estacionário. I. Universidade Federal do Paraná. II. Lopes, Sergio Roberto. III. Título.

CDD: 006.32

Bibliotecária: Romilda Santos - CRB-9/1214



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR CIÊNCIAS DE CIÊNCIAS EXATAS
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO FÍSICA

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em FÍSICA da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da Dissertação de Mestrado de **BRUNO RAFAEL REICHERT BOARETTO** intitulada: "**Controle de sincronização anômala em redes neurais**", após terem inquirido o aluno e realizado a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua **aprovação** no rito de defesa.

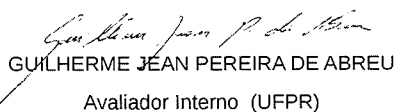
A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

Curitiba, 22 de Fevereiro de 2018.



SERGIO ROBERTO LOPES

Presidente da Banca Examinadora (UFPR)



GUILHERME JEAN PEREIRA DE ABREU

Avaliador Interno (UFPR)



CESAR MANCHEIN

Avaliador Externo (UDESC)

Agradecimentos

- Primeiramente a Deus.
- Aos meus pais que me deram o suporte e a tranquilidade necessária para me dedicar.
- Ao meu irmão Marco pelas discussões.
- A Mariana pela paciência.
- Ao Prof. Dr. Sergio Roberto Lopes pela orientação.
- Aos meus amigos Roberto e Matheus que me acompanharam nessa jornada.
- Ao Thiago por toda ajuda necessária desde a época da graduação.
- Ao Prof. Dr. Carlos Carvalho pelo suporte computacional.
- Ao CNPq pelo apoio financeiro.

“Se não puder voar, corra. Se não puder correr, ande. Se não puder andar, rasteje, mas continue em frente de qualquer jeito.”

Martin Luther King.

Resumo

O estudo da sincronização de estados caóticos teve início na década de 1990 com trabalhos pioneiros sobre sincronização de osciladores. Desde então, encontra-se aplicações de estados sincronizados nas mais diversas áreas da ciência, em especial na física. Entre as muitas áreas de pesquisa nesse campo, observa-se na literatura um grande número de trabalhos devotados ao controle desses estados sincronizados. Mostra-se que para redes neurais sob a topologia de conexão de pequeno mundo para regiões de baixo acoplamento, a rede apresenta sincronização anômala. Integra-se uma rede de pequeno-mundo com 2000 neurônios a partir do modelo Huber-Braun que trata-se de uma variação do modelo Hodgkin-Huxley. São feitas diversas alterações na rede com o objetivo de controlar a sincronização anômala, assim como o comportamento não-estacionário da rede neural, são elas: por meio de alteração de topologia, aplicação de estímulos externos nos neurônios e alterações de parâmetros biológicos do modelo. A análise de quantificação para avaliar a sincronização de fase é feita pelo uso do parâmetro da ordem de Kuramoto, enquanto a análise de quantificadores de recorrência, em particular o determinismo, calculada sobre o campo médio de rede facilmente acessível, é usada para avaliar estados não-estacionários. Mostra-se que os métodos propostos podem controlar a sincronização anômala e a não-estacionária que ocorrem para o parâmetro de acoplamento fraco sem qualquer efeito na dinâmica do neurônio individual, nem nos estados sincronizados assintóticos esperados que ocorrem para valores grandes do parâmetro de acoplamento.

Palavras-chave: Redes neurais, Sincronização anômala, Supressão de Sincronização, Comportamento não-estacionário.

Abstract

The study of synchronization in chaotic states has started in the 90's with the pioneers research papers about the synchronization of oscillators. Since then, it is possible to find applications of synchronized states in several areas of science, specially in physics. A large number of papers is devoted to the control of those synchronized states. It is shown that for a neural network at the small-world connection topology, there are regions of low coupling where the network presents anomalous synchronization. We integrate a small-world neural network with 2000 neurons using the Huber-Braun model, which is a variation of the Hodgkin-Huxley model. Several changes are made to the network in order to control the anomalous synchronization, as well as nonstationary behavior of the neural network, they are: through alteration of topology, application of external styling in neurons and changes in biological parameters of the model. Quantification analysis to evaluate phase synchronization makes use of the Kuramoto's order parameter, while recurrence quantification analysis, particularly the determinism, computed over the easily accessible mean field of network is used to evaluate nonstationary states. We show that the methods proposed can control the anomalous synchronization and nonstationarity occurring for weak coupling parameter without any effect on the individual neuron dynamics, neither in the expected asymptotic synchronized states occurring for large values of the coupling parameter.

Keywords: *Neural Network, Anomalous Synchronization, Suppression of Synchronization, Nonstationarity Behavior.*

Lista de Figuras

1.1	O neurônio é considerado uma das células características do sistema nervoso, é o grande responsável pela condução de impulsos nervosos. Um neurônio típico divide-se basicamente em três regiões: o corpo celular, os dendritos e os axônios.[1]	15
2.1	A membrana celular, a rigor, não é permeável a íons, porém, possui proteínas que funcionam como canais permissivos a determinados íons, o fluxo de íons altera diretamente a concentração em ambos os meios, e consequentemente, o potencial da membrana.	18
2.2	Pode ser feita uma analogia de um circuito elétrico à membrana neuronal onde o canal iônico é representado por um resistor R_K (no caso do íon de potássio). A carga armazenada na membrana é representada por um capacitor de capacitância C_M , a variação na concentração do íon é representada por uma fonte E_K . [2]	20
2.3	Circuito equivalente análogo ao anterior, exceto pela adição de canais de sódio e cloro, e pela corrente externa $I_{ext}(t)$ aplicada ao circuito.	21
2.4	Evolução temporal do potencial da membrana V para o modelo de Hodgkin-Huxley, utilizando os parâmetros da Tabela 2.1, para diferentes valores de corrente externa aplicada. Em a) $I_{ext} = 2 \mu A/cm^2$, b) $I_{ext} = 10 \mu A/cm^2$, c) $I_{ext} = 20 \mu A/cm^2$ e d) $I_{ext} = 35 \mu A/cm^2$.	23
2.5	Diagrama de bifurcação dos intervalos entre disparos (ISI) para o modelo de Huber-Braun. No modelo original de Huber-Braun foi utilizada a temperatura $T_0 = 25^\circ C$, já nesse trabalho utiliza-se $T_0 = 50^\circ C$, consequentemente, os valores de temperatura T utilizados estão defasados com o trabalho original de HB.	25
2.6	Dinâmica do potencial da membrana V para um neurônio que obedece as equações de Huber-Braun, Eq. (2.31) à Eq. (2.45). Mantendo fixo o $T_0 = 50^\circ C$ o neurônio apresenta diferentes comportamentos para diferentes temperaturas, a) $T = 38^\circ C$ tem-se a dinâmica de <i>burst</i> , b) tem-se a dinâmica de <i>burst</i> com alguns <i>spikes</i> isolados $T = 34^\circ C$, c) $T = 30^\circ C$ tem-se <i>spikes</i> periódicos.	26
3.1	O problema das pontes de Königsberg consiste em atravessar todas as sete pontes da cidade sem repetir nenhuma delas, A e B são regiões separadas da cidade, C e D são as ilhas.	27
3.2	Representação de grafos direcionados (a) e não-direcionados (b), a direção dos grafos é representada por setas, quando grafos não-direcionados as ligações entre os pontos são representadas por linhas.	28

3.3	Uma das maneiras de representar um grafo é utilizando uma matriz de adjacência. À esquerda, encontra-se o grafo e à direita a matriz de adjacência, onde o sítio 1 se conecta com os sítios 4 e 5, o sítio 2 se conecta com os sítios 3 e 4, o sítio 3 se conecta apenas com o sítio 2, o sítio 4 se conecta com os sítios 1 e 2 e o sítio 5 se conecta apenas com o sítio 1. Nesse caso, quando não-direcionado, a matriz de adjacência é uma matriz simétrica.	29
3.4	Quando todos os sítios de uma rede têm o mesmo número de conexões a rede é chamada de rede regular. a) Rede regular com conexões de primeiros vizinhos, b) rede regular de segundos vizinhos, c) rede regular com conexões globais do tipo todos com todos.	30
3.5	a) Rede regular de segundos vizinhos. b) Uma rota para gerar uma rede no regime small-world é fazer a substituição aleatória de conexões locais (linhas vermelhas) por não-locais de uma rede regular. Em c) tem-se outro método para criar uma matriz small-world, onde faz-se a adição de conexões não-locais a uma rede regular.	32
3.6	Valores normalizados referentes ao coeficiente de aglomeração e livre caminho médio em função da probabilidade de conexão P_c utilizando o modelo de <i>Newmann-Watts</i> para uma rede de 2000 neurônios. As linhas pontilhadas representam a probabilidade de conexão que respeita as condições necessárias para o regime <i>Small-World</i>	33
4.1	a) Potencial de dois neurônios parcialmente sincronizados, ou seja, os disparos ocorrem quase que simultaneamente, b) o cosseno das fases respectivas aos neurônios acima, c) parâmetro de ordem $R(t)$ respectivos as fases acima, o parâmetro de ordem quantifica a sincronização no tempo, nesse caso, próximo a 1 implica em sincronização.	37
4.2	a) Potencial de dois neurônios dessincronizados, ou seja, os disparos ocorrem em tempos diferentes, b) o cosseno das fases respectivas aos neurônios acima, c) parâmetro de ordem $R(t)$ respectivos as fases acima, o parâmetro de ordem quantifica a sincronização no tempo, nesse caso, próximo a 0 implica em dessincronização.	37
4.3	Parâmetro de ordem médio em função do acoplamento entre os neurônios para rede de 2000 neurônios, onde destaca-se com uma linha pontilhada o parâmetro de acoplamento crítico ε^* que para esse caso fica em torno de 0,02. É visto que em torno de 0,01 existe um comportamento de sincronização anômala na rede.	39
4.4	Tempo em que ocorre o início de um disparo para cada i -ésimo neurônio para a) $\varepsilon = 0,010$ e b) $\varepsilon = 0,016$, nota-se que para o aumento do acoplamento a rede inexplicavelmente aumenta seu grau de dessincronização.	39
4.5	Parâmetro de ordem médio em função do acoplamento entre os neurônios para diferentes tamanhos de rede. Para ambas as redes de diferentes tamanhos a sincronização anômala ainda pode ser vista.	40
5.1	Gráficos de recorrência referentes a série temporal $x(t) = \{0,98; 0,64; 0,12; 0,75; 0,03\}$. Em a) para um valor escolhido de $\delta = 0,2$, e em b) para $\delta = 0,1$	42
5.2	a) A série temporal para n iterações do mapa logístico com $r = 3,83$. b) O seu respectivo gráficos de recorrência com $\delta = 0,01$	43

5.3	a) A série temporal para n iterações do mapa logístico com $r = 4$, a qual apresenta caoticidade. b) O seu respectivo gráficos de recorrência com $\delta = 0,01$	43
5.4	a) As série temporal pra uma função senoidal a qual apresenta comportamento periódico. b) O seu respectivo gráficos de recorrência com $\delta = 0,01$	44
5.5	Processo de janelamento e sobreposição feito em um gráfico de recorrência referente a um mapa de Hénon $(x_{n+1}; y_{n+1}) = (1 - 1,4x_n^2 + y_n; 0,3x_n)$ para $\delta = 0,01$ onde as caixas vermelhas tratam-se de uma representação do janelamento que é feito, em a) $W_{size} = 1000$, $t_{step} = 200$ e b) $W_{size} = 2000$, $t_{step} = 500$	45
5.6	Campos médios para uma rede com 2000 neurônios, onde a) os neurônios estão no estado de dessincronização $\varepsilon = 0,016$ e b) os neurônios estão no estado de sincronização $\varepsilon = 0,08$	46
5.7	A esquerda o determinismo calculado em 10000 s em função do tempo onde varia-se o acoplamento entre os neurônios e a direita seu respectivo histograma, onde: a1) e a2) $\varepsilon = 0,001$; b1) e b2) $\varepsilon = 0,007$ (logo antes do máximo local); c1) e c2) $\varepsilon = 0,010$ (ponto de máximo local); d1) e d2) $\varepsilon = 0,013$ (ponto depois do máximo local); e1) e e2) $\varepsilon = 0,018$ (ponto de mínimo local).	47
6.1	Referente aos dois métodos de alteração da topologia da rede, em a) tem-se a desativação aleatória de neurônios da rede e b) a remoção aleatória de conexões.	50
6.2	Parâmetro de ordem médio em função do acoplamento entre os neurônios para uma porcentagem de neurônios desativados igual a: a) 0% (sem mortes), b) 10%, c) 20%, d) 30%, e) 40%, f) 50%.	51
6.3	Parâmetro de ordem médio em função do acoplamento entre os neurônios para uma porcentagem de conexões removidas igual a: a) 0% (sem remoção), b) 10%, c) 20%, d) 30%, e) 40%, f) 50%.	52
6.4	Gráfico referente a corrente constante aplicada ξ_0 aos neurônios da rede. a) $\xi_0 = 0,00$ (sem aplicação de corrente constante), b) $\xi_0 = 0,01$, c) $\xi_0 = 0,02$, d) $\xi_0 = 0,03$, e) $\xi_0 = 0,04$, f) $\xi_0 = 0,05$	53
6.5	Gráfico referente a corrente externa pulsada aplicada aos neurônios da rede (Eq. (6.3)) para os primeiros 30 mil termos, onde ξ_0 trata-se da magnitude do sinal e $t_{(on/off)} = (1/v)$ é o período de “liga-desliga”.	54
6.6	Parâmetro de ordem médio em função do acoplamento entre os neurônios para a) $\xi_0 = 0,0 \mu A/cm^2$ (sem estímulo), b) $\xi_0 = 0,1$ e $v = 5$ Hz, c) $\xi_0 = 0,1 \mu A/cm^2$ e $v = 140$ Hz.	54
6.7	Parâmetro de ordem médio em função do acoplamento entre os neurônios para a) $\lambda_{vaz} = 0,000$ (sem perturbação), b) $\lambda_{vaz} = 0,002$, c) $\lambda_{vaz} = 0,004$ d) $\lambda_{vaz} = 0,006$	55
6.8	Parâmetro de ordem médio em função do acoplamento entre os neurônios para diferentes valores de temperatura. a) $T = 38,0^\circ C$ (temperatura padrão), b) $T = 37,5^\circ C$, c) $T = 37,0^\circ C$	56
6.9	A esquerda o determinismo calculado em 10000 s em função do tempo para uma rede a qual sofre a aplicação de um estímulo externo pulsado Eq. (6.3) para $\xi_0 = 0,1 \mu A/cm^2$ e $v = 150$ Hz, onde varia-se o acoplamento entre os neurônios e a direita seu respectivo histograma, onde: a1) e a2) $\varepsilon = 0,001$; b1) e b2) $\varepsilon = 0,007$ (logo antes do máximo local); c1) e c2) $\varepsilon = 0,01$ (ponto de máximo local); d1) e d2) $\varepsilon = 0,013$ (ponto depois do máximo local); e1) e e2) $\varepsilon = 0,018$ (ponto de mínimo local).	57

6.10	A esquerda o determinismo calculado em 10000 s em função do tempo para uma rede a qual sofre uma espécie de “perturbação” na corrente de vazamento I_{vaz} onde subtrai-se da condutividade máxima de vazamento (\bar{g}_{vaz}) um $\lambda_{vaz} = 0,006 \mu S/cm^2$ nos canais iônicos, onde varia-se o acoplamento entre os neurônios e a direita seu respectivo histograma, onde: a1) e a2) $\epsilon = 0,001$; b1) e b2) $\epsilon = 0,007$ (logo antes do máximo local); c1) e c2) $\epsilon = 0,010$ (ponto de máximo local); d1) e d2) $\epsilon = 0,013$ (ponto depois do máximo local); e1) e e2) $\epsilon = 0,018$ (ponto de mínimo local).	58
6.11	A esquerda o determinismo calculado em 10000 s em função do tempo para uma rede a qual tem uma temperatura mais baixa que a padrão, $T = 37^\circ C$, onde varia-se o acoplamento entre os neurônios e a direita seu respectivo histograma, onde: a1) e a2) $\epsilon = 0,001$; b1) e b2) $\epsilon = 0,007$ (logo antes do máximo local); c1) e c2) $\epsilon = 0,010$ (ponto de máximo local); d1) e d2) $\epsilon = 0,013$ (ponto depois do máximo local); e1) e e2) $\epsilon = 0,018$ (ponto de mínimo local).	58
6.12	Representação dos tempos em que ocorrem <i>spikes</i> (pontos vermelhos) e <i>burst</i> (pontos azuis) para um neurônio em condições “padrões”, ou seja, sem nenhum método de controle aplicado e com $T = 38^\circ$. O intervalo entre <i>spikes</i> (ISI), retrata o tempo entre cada ponto vermelho, já o intervalo entre <i>bursts</i> (IBI) o tempo entre cada ponto azul.	59
6.13	Diagramas de bifurcação referentes aos Inter-Burst-Intervals: a) em função da magnitude de um estímulo externo constante aplicado a um neurônio isolado, b) para uma corrente externa pulsada (Eq. (6.3)) com $\xi_0 = 0,1$ em função da frequência ν aplicada a um neurônio isolado.	59
6.14	Diagramas de bifurcação referentes aos Inter-Burst-Intervals: a) em função do parâmetro de perturbação da corrente de vazamento λ_{vaz} para um neurônio isolado, e b) em função da temperatura T do neurônio.	60

Lista de Tabelas

2.1	Constantes utilizadas para a simulação do modelo de Hodgkin-Huxley	23
2.2	Valores dos parâmetros do modelo de Huber-Braun utilizados para as simulações.	26
4.1	Parâmetros restantes utilizados nas simulações do modelo de Huber-Braun. .	36

Sumário

1	Introdução	14
2	Modelo de Neurônio	17
2.1	O modelo de Hodgkin-Huxley	17
2.1.1	O potencial de Nernst	17
2.1.2	O circuito equivalente	19
2.2	Equações do Modelo de <i>Hodgkin-Huxley</i>	22
2.3	Modelo de Huber-Braun	24
3	Redes e a topologia de suas conexões	27
3.1	Teoria de grafos	27
3.2	Propriedades da Rede	29
3.3	Tipos de rede	30
3.3.1	Redes regulares	30
3.3.2	Redes aleatórias	31
3.3.3	Redes de pequeno-mundo	31
4	Sincronização de Fase	35
4.1	Corrente de acoplamento e rede neural	35
4.2	Sincronização de fase	36
5	Gráficos de Recorrência e o Determinismo	41
5.1	Quantificadores de recorrência	42
5.2	Determinismo em redes neurais	45
6	Métodos de Controle	49
6.1	Alteração na Topologia da rede	49
6.1.1	Morte de neurônios	49
6.1.2	Remoção de conexões	50
6.2	Estímulo externo	51
6.2.1	Corrente constante	52
6.2.2	Corrente pulsada	53
6.3	Perturbação na Condutância	54
6.4	Temperatura Alterada	55
6.5	Supressão da não-estacionariedade	55
7	Considerações finais	61
	Referências Bibliográficas	65

Capítulo 1

Introdução

Toda a complexidade no comportamento humano depende de um imenso número de células nervosas, também conhecidas como neurônios. O cérebro humano possui em torno de 100 bilhões de neurônios interconectados que podem ser classificados conforme função (sensorial, motor, etc.), localização (cortical, espinhal, etc.) e até mesmo pelo seu formato (piramidal, granular, etc.). Acredita-se que os mesmos podem ser classificados em, no mínimo, mil tipos diferentes. Entretanto, a maneira pela qual os neurônios estão conectados às vezes influencia mais no comportamento cerebral do que suas variações estruturais [1].

De maneira geral, um neurônio pode ser dividido em três regiões: corpo celular, axônio e dendritos. Na Fig. 1.1 pode-se ter uma ideia de como são feitas tais divisões [1]. O corpo celular de um neurônio é o centro metabólico da célula e contém as mesmas organelas presentes nas demais células animais. As mais importantes são: o núcleo, o retículo endoplasmático rugoso, o retículo endoplasmático liso, o aparelho de *Golgi* e as mitocôndrias. O axônio é uma estrutura estendida e frequentemente ramificada, altamente especializada na condução de impulsos elétricos entre pontos do sistema nervoso. Os dendritos, que são os receptores de sinais (geralmente vindos de outros neurônios), normalmente são curtos e completamente ramificados.

Quando o neurônio é estimulado a partir de um certo limiar, o meio intracelular do neurônio sofre uma série de trocas iônicas com o meio extracelular, gerando variações abruptas no potencial elétrico da membrana [2]. Tais variações possuem comportamentos característicos bem conhecidos, dos mais comuns, dois deles serão apresentados no Capítulo 2: o primeiro comportamento é chamado de *spike* (em português é frequentemente chamado de potencial de ação), que trata-se de um processo de despolarização e repolarização da célula. O outro comportamento visto, que receberá maior atenção nesse trabalho, é o comportamento de *burst* (em português é frequentemente chamado de rajada de disparos). Trata-se de uma sequência de *spikes* seguidos de um intervalo de tempo quiescente [3].

Tanto *spikes* quanto *bursts* estão diretamente relacionados com impulsos nervosos, os quais podem ser entendidos como propagação de informação entre os neurônios. Eventualmente, alguns neurônios pertencentes ao mesmo meio (um cérebro, por exemplo), podem disparar ao mesmo tempo, quando isso acontece, dizemos que os neurônios estão sincronizados. O estudo da sincronização é importante, tendo em vista que a sincronização de neurônios é vital para o funcionamento cerebral. Nesse sentido, sabe-se que tanto a falta de sincronização quanto a sincronização excessiva de neurônios pode estar diretamente relacionada a estados patológicos como *Parkinson* [4, 5] ou com neuropatias como o comportamento epilético [6].

Utiliza-se o modelo de neurônio *Huber-Braun* [7], que trata-se de uma adaptação do mo-

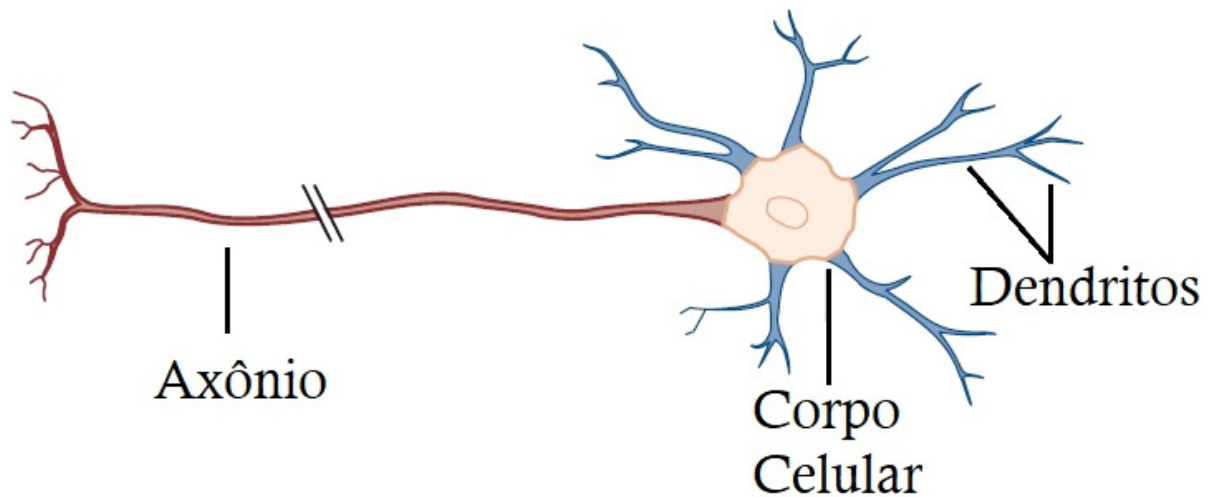


Figura 1.1: O neurônio é considerado uma das células características do sistema nervoso, é o grande responsável pela condução de impulsos nervosos. Um neurônio típico divide-se basicamente em três regiões: o corpo celular, os dendritos e os axônios.[1]

delo de Hodgkin-Huxley [3], o qual é um conjunto de cinco equações diferenciais que juntas conseguem reproduzir a dinâmica semelhante aos comportamentos de *spikes* e *bursts*, que são vistos experimentalmente [7]. As equações do modelo serão apresentadas no Capítulo 2.

Para simular um conjunto de neurônios, utiliza-se de uma rede com condições periódicas de contorno, onde cada sítio pertencente a rede é constituído por um único neurônio. As conexões entre os neurônios da rede são feitas com o uso da teoria de grafos [8], onde as mesmas são representadas por uma matriz adjacente denominada matriz de conexão. Se o neurônio i está conectado com o neurônio j , o elemento de matriz $e_{(ij)}$ é igual a um, caso contrário $e_{(ij)}$ é zero. Dentre muitas possibilidades escolhe-se a topologia da matriz de conexão a topologia de pequeno-mundo (do inglês *Small-World* (SW)) que será discutida no Capítulo 3, pois uma rede *Small-World* é caracterizada por possuir parâmetros que otimizam a transmissão de informação na rede [9].

No Capítulo 4 apresenta-se como é feito o estudo da sincronização de *burst*, para isso atribui-se ao *burst* de cada neurônio uma fase geométrica múltipla de 2π sempre que ocorrer o início do disparo do mesmo. O diagnóstico da sincronização de fases é feito utilizando o parâmetro de ordem de Kuramoto [10] que é uma ferramenta eficaz e bastante utilizada na literatura [11, 12, 13, 14, 15].

Mostra-se que para uma rede com 2000 neurônios idênticos acoplados através de uma topologia SW, existe um comportamento de sincronização anômala que não é regularmente visto em outros modelos, pois detecta-se um sinal fraco de sincronização (ou *quasi-sincronização*) para parâmetros de acoplamento de baixa magnitude, em relação ao parâmetro de acoplamento crítico, também é visto nessa mesma região que a sincronização diminui com o aumento da força do acoplamento.

Nessa mesma região de sincronização anômala, ao utilizar análise dinâmica de recorrência na rede [16], que será apresentada no Capítulo 5, apenas aplicando um quantificador de recorrência, chamado de determinismo, no campo médio da rede se pode detectar em alguns casos (especialmente onde existe sincronização anômala) um certo tipo de não-estacionariedade, onde o determinismo oscila entre diferentes estados, e mostra-se em [11] que o tempo de permanência nos estados é do tipo lei de potências.

No Capítulo 6, apresenta-se o objetivo desse trabalho, o qual trata-se de fazer alterações na rede neural com o intuito de controlar a sincronização anômala da rede e junto a ela a não-estacionariedade vista no determinismo do campo médio da mesma. As alterações na rede ou métodos de controle (como será chamado daqui pra frente) são:

1. Alteração da topologia da rede.
2. Aplicação de um estímulo externo.
3. Alteração de parâmetros biológicos do modelo de neurônio.

As alterações ou métodos de controle, na magnitude em que são utilizadas, não afetam o comportamento de *burst* dos neurônios. Mostra-se que grande parte das alterações feitas à rede são eficazes no controle da sincronização anômala, mais precisamente, todas as alterações com exceção da alteração da topologia da rede, controlam a sincronização anômala sem alterar o estado assintótico de sincronização para acoplamentos de alta magnitude. Em seguida, verifica-se que alguns dos métodos de controle também suprimem a não-estacionariedade da rede na região de acoplamento fraco. Ainda no Capítulo 6 propõe-se a explicação do porquê da eficácia dos métodos apresentados, pois, acredita-se fortemente que a sincronização anômala está ligada com o comportamento individual dos neurônios, mais precisamente com o tempo entre *bursts* (do inglês *Inter-Burst-Interval*) de cada neurônio. Logo os métodos que conseguem alterar esse comportamento individual, são os métodos de controle que conseguem suprimir a sincronização anômala da rede.

Por fim no Capítulo 7 seguem as conclusões e considerações finais seguidas de propostas para trabalhos futuros.

Capítulo 2

Modelo de Neurônio

Neste capítulo, será feita a dedução do modelo de Hodgkin-Huxley [3], baseando-se nas deduções feitas em [2], que atribuem um modelo de circuito para as variações no potencial da membrana. Em seguida, uma breve introdução do modelo de Huber-Braun [7] que, devido ao seu comportamento complexo foi o modelo escolhido para este trabalho.

2.1 O modelo de Hodgkin-Huxley

Como qualquer célula, o neurônio possui membrana celular chamada de *membrana neuronal*, a qual serve para delimitar o meio intracelular com relação ao meio extracelular onde a variação nas concentrações iônicas dos meios geram uma diferença de potencial na membrana que pode ser definida por

$$V = V_{\text{intra}} - V_{\text{extra}}, \quad (2.1)$$

em que V_{intra} e V_{extra} são respectivamente o potencial do meio intracelular e do meio extracelular.

A membrana celular do neurônio é constituída de proteínas as quais funcionam como canais seletores de íons, uma espécie de túnel que permite a entrada e a saída de íons da membrana neuronal, conforme mostrado na Fig. 2.1.

2.1.1 O potencial de Nernst

O potencial de repouso refere-se ao potencial da membrana quando o neurônio está em repouso, ou seja, quando não ocorrem trocas iônicas entre os meios intracelular e extracelular. Um potencial de repouso de um neurônio aproxima-se de -70 mV. Os principais íons encontrados nos neurônios são os íons de sódio (Na^+), potássio (K^+) e cloro (Cl^-). No repouso, grande parte da concentração dos íons de potássio encontram-se no interior do neurônio (em torno de dez vezes mais no meio intracelular que no meio extracelular), a concentração de íons de sódio e cloro é maior no meio extracelular.

Existem dois tipos de canais iônicos na membrana celular: os canais com portas (do inglês *gated channels*) e os canais sem portas (do inglês *non-gated channels*). Os canais que não possuem portas estão sempre abertos permitindo a passagem seletiva de cada íon correspondente, já os canais com portas podem ou não permitir a passagem de íons, geralmente seletivos a um tipo de íon apenas, ou seja, um canal que permite a entrada e a saída de íons de potássio não permite a entrada e a saída de íons de sódio, por exemplo. A probabilidade da porta estar aberta (ou fechada) depende unicamente do potencial da membrana. A grande maioria dos

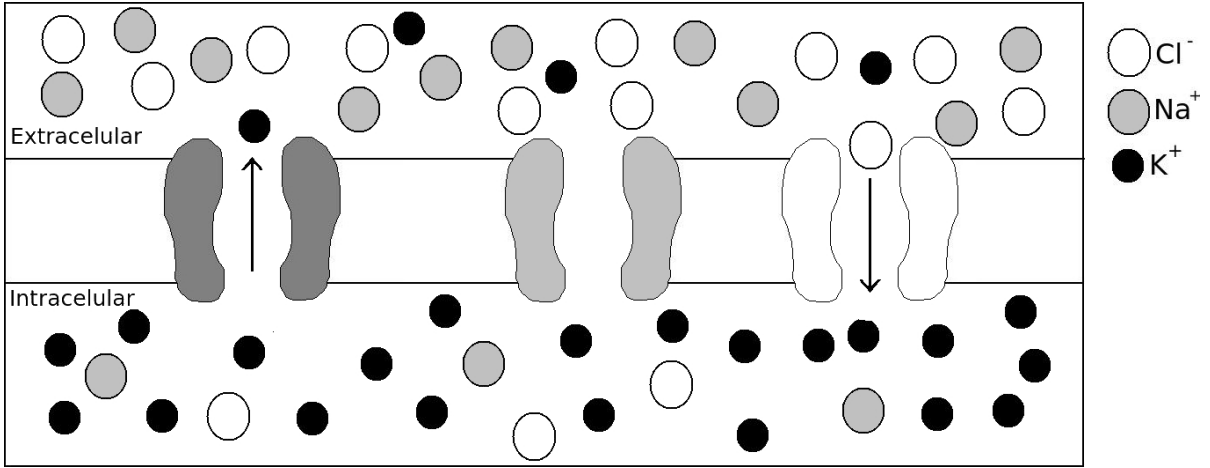


Figura 2.1: A membrana celular, a rigor, não é permeável a íons, porém, possui proteínas que funcionam como canais permissivos a determinados íons, o fluxo de íons altera diretamente a concentração em ambos os meios, e consequentemente, o potencial da membrana.

canais com portas estão fechados durante o repouso, logo, os canais sem portas são os responsáveis pelo estabelecimento do potencial de repouso. O *spike*, também conhecido como potencial de ação, ocorre quando as portas dos canais (nesse caso os canais que possuem portas) se abrem permitindo que um fluxo de íons cruze a membrana neuronal.

Supõe-se, para fins de simplificação, que a membrana neuronal é permeável apenas íons de potássio. Lembrando que, no repouso, os íons de potássio encontram-se em grande maioria no meio intracelular. Quando os canais são abertos, a tendência de igualar a concentração nos meios faz com que parte dos íons de potássio atravessem as portas do canal migrando para o meio extracelular. Passa a haver um excesso de carga negativa no interior do neurônio e carga positiva no exterior do mesmo e esse acúmulo de cargas iguala as forças elétricas entre os meios intracelular e extracelular fazendo com que a membrana entre em um estado de repouso, o potencial da membrana em que os íons de potássio estão em equilíbrio é chamado de potencial de *Nernst* referente ao íon de potássio.

Denota-se a concentração de um íon qualquer por $[C](x)$, sendo $V(x)$ o potencial no ponto x da membrana. De acordo com a Lei de *Fick* da difusão [17] o fluxo difusivo $J_{\text{difusão}}$ é dado por

$$J_{\text{difusão}} = -D \frac{\partial [C]}{\partial x}, \quad (2.2)$$

em que D é a constante de difusão com dimensão de $[\text{cm}^2/\text{s}]$, a concentração tem dimensão de $[N_{\text{mol}}/\text{cm}^3]$ onde N_{mol} nesse caso é o número de moléculas, logo, a dimensão do fluxo de difusão é $[N_{\text{mol}}/\text{cm}^2.\text{s}]$ e a sua direção é sempre da maior concentração para a menor concentração.

Outra contribuição para o movimento dos íons que precisa ser levada em consideração é dada pela *Lei de Ohm* (na sua forma microscópica) [18]

$$\vec{J}_{\text{deriva}} = \sigma \vec{E}, \quad (2.3)$$

onde o campo elétrico pode ser associado a um potencial da seguinte forma:

$$\vec{E} = -\nabla V \overset{\text{1D}}{=} -\frac{\partial V(x)}{\partial x} \hat{x},$$

e a condutividade do meio σ pode ser reescrita como $\sigma = \mu\zeta[C]$ em que μ é o parâmetro de mobilidade e ζ é a valência referente ao íon (ressalta-se que a valência não é função da concentração, portanto $\zeta[C] = \zeta \times [C]$). Substituindo ambas as relações descritas anteriormente na Eq. (2.3) tem-se:

$$J_{\text{deriva}} \stackrel{\text{ID}}{=} -\mu\zeta[C] \frac{\partial V(x)}{\partial x}, \quad (2.4)$$

então o fluxo total é a soma da Eq. (2.2) com a Eq. (2.4), mais precisamente:

$$J_{\text{total}} = J_{\text{difusão}} + J_{\text{deriva}} = -D \frac{\partial[C](x)}{\partial x} - \mu\zeta[C] \frac{\partial V(x)}{\partial x}, \quad (2.5)$$

a relação de Einstein conecta a mobilidade μ com o coeficiente de difusão D [2]

$$D = \frac{k_b T}{q} \mu, \quad (2.6)$$

onde k_b é a constante universal de Boltzmann, T é a temperatura absoluta e q a carga. Substituindo na Eq. (2.5) tem-se

$$J_{\text{total}} = -\frac{\mu k_b T}{q} \frac{\partial[C]}{\partial x} - \mu\zeta[C] \frac{\partial V}{\partial x}. \quad (2.7)$$

No equilíbrio, o fluxo total J_{total} é igual a zero, o que implica que o fluxo de difusão e o fluxo de deriva se anulam, logo:

$$J_{\text{total,eq}} = 0 \rightarrow \frac{\mu k_b T}{q} \frac{\partial[C]}{\partial x} = -\mu\zeta[C] \frac{\partial V}{\partial x},$$

isolando a variação no potencial

$$\frac{\partial V}{\partial x} = -\frac{k_b T}{q[C]\zeta} \frac{\partial[C]}{\partial x} \quad (2.8)$$

é conveniente escrever ao invés de $k_b T/q$ como $R_{\text{gi}} T/F$ onde R_{gi} é a constante de gases ideais e F a constante de Faraday [2], logo

$$\frac{\partial V}{\partial x} = -\frac{R_{\text{gi}} T}{F[C]\zeta} \frac{\partial[C]}{\partial x}, \quad (2.9)$$

integrando em ambos os lados em relação a x é possível obter:

$$V_{\text{equilíbrio}} = V_{\text{intra}} - V_{\text{extra}} = -\frac{R_{\text{gi}} T}{\zeta F} \ln \left(\frac{[C]_{\text{intra}}}{[C]_{\text{extra}}} \right), \quad (2.10)$$

esse potencial de equilíbrio é conhecido como potencial de Nernst e ocorre sempre que os fluxos estiverem balanceados.

2.1.2 O circuito equivalente

Uma maneira de descrever o comportamento do potencial da membrana é utilizando o *modelo de circuito equivalente*. O circuito, como demonstra a Fig. 2.2, possui três componentes: resistores que representam os canais iônicos; fontes que representam o gradiente de concentração dos íons e capacitores que representam a capacidade da membrana armazenar carga.

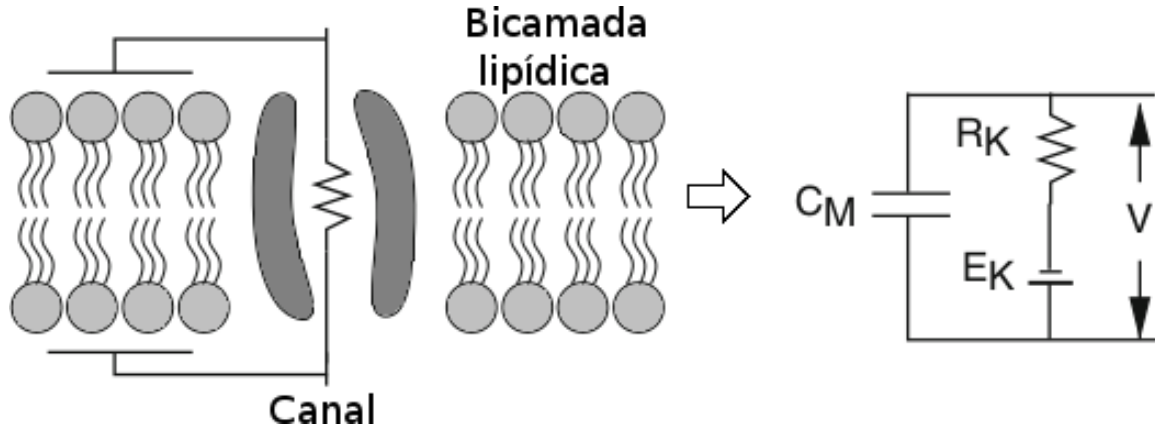


Figura 2.2: Pode ser feita uma analogia de um circuito elétrico à membrana neuronal onde o canal iônico é representado por um resistor R_K (no caso do íon de potássio). A carga armazenada na membrana é representada por um capacitor de capacitância C_M , a variação na concentração do íon é representada por uma fonte E_K . [2]

A carga armazenada em um capacitor é proporcional à diferença de potencial, em que a constante de proporcionalidade é a capacitância

$$q = C_M V, \quad (2.11)$$

onde C_M é a capacitância da membrana. É bastante útil dividir a capacitância pela unidade de área, obtendo então uma espécie de capacitância específica c_M . Utilizando a capacitância específica, a dimensão de todas as correntes apresentadas posteriormente possuem dimensão de fluxo de carga $[A/cm^2]$, porém, apenas por conveniência, utiliza-se do mesmo nome e símbolo I .

Derivando a Eq. (2.11) em relação ao tempo tem-se

$$\frac{dq}{dt} = i_{cap} = c_M \frac{dV}{dt}, \quad (2.12)$$

onde i_{cap} é a corrente referente a capacitância dividida pela área.

No circuito equivalente da Fig. 2.2, pode-se utilizar a *Lei de Ohm* (agora na sua versão macroscópica)

$$I = \frac{V}{r}, \quad (2.13)$$

nesse caso (para potássio apenas) tem-se

$$V = \frac{I_K}{g_K} + E_K \rightarrow I_K = g_K(V - E_K), \quad (2.14)$$

em que E_K é o potencial de repouso (ou potencial de *Nernst*) associado ao íon de potássio apresentado anteriormente, e g_K é a condutância do canal permissivo ao íon de potássio.

Aplicando a *Lei de Kirchhoff* ao circuito da Fig. 2.2 implica que a soma de todas as correntes no circuito é igual a zero, logo

$$0 = i_{cap} + I_K = c_M \frac{dV}{dt} + g_K(V - E_K), \quad (2.15)$$

assim

$$c_M \frac{dV}{dt} = -g_K(V - E_K). \quad (2.16)$$

No entanto a Eq. (2.16) é válida apenas para o íon de potássio, uma situação um pouco mais complexa é representada pelo circuito equivalente apresentado na Fig. 2.3 onde leva-se em consideração mais as correntes iônicas dos íons de sódio e de cloro, eventualmente, pode ser aplicada ao circuito uma corrente específica externa $I_{\text{ext}}(t)$.

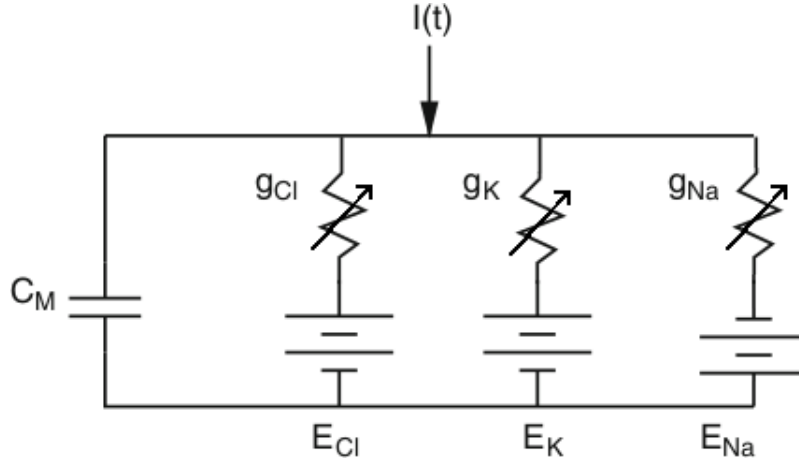


Figura 2.3: Circuito equivalente análogo ao anterior, exceto pela adição de canais de sódio e cloro, e pela corrente externa $I_{\text{ext}}(t)$ aplicada ao circuito.

Aplicando a *Lei dos nós de Kirchhoff* ao circuito da Fig. 2.3 tem-se:

$$0 = i_{\text{cap}} + I_K + I_{\text{Na}} + I_{\text{Cl}} - I_{\text{ext}}(t), \quad (2.17)$$

substituindo as densidades de corrente de cada íon que são dadas pela Eq. (2.14)

$$c_M \frac{dV}{dt} = -g_K(V - E_K) - g_{\text{Na}}(V - E_{\text{Na}}) - g_{\text{Cl}}(V - E_{\text{Cl}}) + I_{\text{ext}}(t), \quad (2.18)$$

onde g_K , g_{Na} e g_{Cl} são funções de condutância desconhecidas, já E_K , E_{Na} e E_{Cl} são os potenciais de *Nernst* respectivos à cada íon.

No modelo criado por *Alan Lloyd Hodgkin e Andrew Huxley*, cada canal permite a passagem de um tipo de íon o qual difunde de acordo com o gradiente da concentração. Os canais podem estar abertos ou fechados e a probabilidade do canal estar aberto ou fechado depende apenas do potencial da membrana. Assim, define-se:

$$\alpha(V) \equiv \text{probabilidade do canal abrir},$$

$$\beta(V) \equiv \text{probabilidade do canal fechar}.$$

Se m for a fração de canais abertos, então $(1 - m)$ será a fração de canais fechados, logo, pela lei de ação de massas [19]:

$$\frac{dm}{dt} = \alpha(V)(1 - m) - \beta(V)m. \quad (2.19)$$

2.2 Equações do Modelo de *Hodgkin-Huxley*

Foram *Hodgkin* e *Huxley* os primeiros a explicar o comportamento de uma corrente regenerativa que gera o potencial de ação em células do sistema nervoso.

No caso proposto por eles, o circuito equivalente utilizado leva em consideração apenas os íons de potássio, que no repouso prevalecem no meio intracelular, e os íons de sódio, que prevalecem no meio extracelular. Os demais íons em menor abundância (por exemplo, íons de cloro) e os canais que não possuem portas estão representados por uma densidade de corrente denominada corrente de vazamento, que pode ser definida

$$I_{\text{vaz}} \equiv \bar{g}_{\text{vaz}}(V - E_{\text{vaz}}),$$

onde \bar{g}_{vaz} é a condutância máxima da corrente de vazamento, a qual é constante, e E_{vaz} uma espécie de potencial de *Nernst* referente a essa corrente.

Pela *lei de Kirchhoff* tem-se

$$c_M \frac{dV}{dt} = -g_K(V - E_K) - g_{\text{Na}}(V - E_{\text{Na}}) - \bar{g}_{\text{vaz}}(V - E_{\text{vaz}}) + I_{\text{ext}}(t), \quad (2.20)$$

onde as condutâncias g_K e g_{Na} são funções do potencial da membrana ainda desconhecidas (lembrando que \bar{g}_{vaz} é constante). Fazendo diversos experimentos com o axônio gigante da lula, *Hodgkin* e *Huxley* fizeram um ajuste experimental para as seguintes expressões para ambas [3],

$$g_K = \bar{g}_K n^4, \quad (2.21)$$

$$g_{\text{Na}} = \bar{g}_{\text{Na}} m^3 h, \quad (2.22)$$

onde \bar{g}_K e \bar{g}_{Na} são os valores máximos que a condutância de cada íon atinge, n , m e h são funções que variam entre 0 e 1 e estão relacionadas com as probabilidades $\alpha(V)$ e $\beta(V)$, satisfazendo a seguinte equação

$$\frac{d\chi}{dt} = \alpha_\chi(V)(1 - \chi) - \beta_\chi(V)\chi, \quad \chi = n, m, h, \quad (2.23)$$

onde as probabilidades α_χ e β_χ foram determinados experimentalmente e valem

$$\alpha_n(V) = \frac{0,01(V + 55)}{(1 - \exp[-(V + 55)/10])}, \quad (2.24)$$

$$\beta_n(V) = \frac{0,125}{\exp[-(V + 65)/80]}, \quad (2.25)$$

$$\alpha_m(V) = \frac{0,1(V + 40)}{(1 - \exp[-(V + 40)/10])}, \quad (2.26)$$

$$\beta_m(V) = \frac{4}{\exp[-(V + 65)/18]}, \quad (2.27)$$

$$\alpha_h(V) = \frac{0,07}{\exp[-(V + 65)/20]}, \quad (2.28)$$

$$\beta_h(V) = \frac{1}{(1 + \exp[-(V + 35)/10])}. \quad (2.29)$$

Substituindo a Eq. (2.21) e a Eq. (2.22) na Eq. (2.20) tem-se,

$$c_M \frac{dV}{dt} = -\bar{g}_K n^4(V - E_K) - \bar{g}_{\text{Na}} m^3 h(V - E_{\text{Na}}) - \bar{g}_{\text{vaz}}(V - E_{\text{vaz}}) + I_{\text{ext}}(t), \quad (2.30)$$

então as Eqs. [(2.23) - (2.30)] são as equações que formam o modelo de *Hodgkin-Huxley*.

Quando a membrana neuronal encontra-se em repouso, grande parte dos íons de sódio encontram-se no meio intracelular. Em contrapartida, a maioria dos íons de potássio encontra-se no meio extracelular. Se o neurônio for estimulado a partir de um limiar, ocorre o processo chamado de despolarização, onde os canais iônicos de potássio se abrem permitindo a difusão dos íons de potássio para o interior da célula, aumentando ligeiramente o potencial da membrana. Após um curto período de tempo, os canais de potássio se fecham e os canais de sódio se abrem, com o intuito de liberar o excesso de sódio do interior do neurônio e reduzir o potencial da membrana, dando início ao processo de repolarização do neurônio. Uma vez que o potencial da membrana retorna ao potencial de repouso, os canais de sódio se fecham dando início a um novo ciclo. Frequentemente a demora do fechamento dos canais de sódio pode implicar em um estado de hiperpolarização, ou seja, faz com que o potencial da membrana fique por alguns instantes menor que o potencial de repouso. Na Fig. 2.4 tem-se a evolução do potencial da membrana para o modelo de Hodgkin-Huxley (Eqs. [(2.23) - (2.30)]) onde utiliza-se os parâmetros da Tabela 2.1, para diferentes valores de corrente externa. Para uma corrente baixa $I_{\text{ext}} = 2 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ (Fig. 2.4 a) o neurônio não apresenta dinâmica, pois o estímulo não é grande o suficiente para abrir os canais. Para correntes maiores (Fig. 2.4 b), c), e d)) o neurônio apresenta o comportamento de *spike* descrito anteriormente.

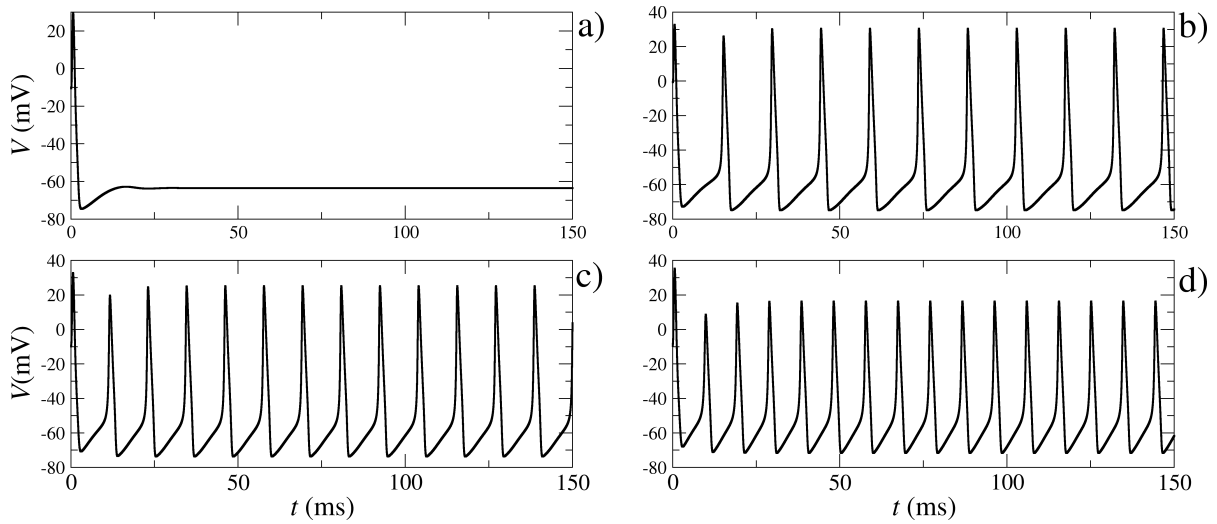


Figura 2.4: Evolução temporal do potencial da membrana V para o modelo de Hodgkin-Huxley, utilizando os parâmetros da Tabela 2.1, para diferentes valores de corrente externa aplicada. Em a) $I_{\text{ext}} = 2 \mu\text{A}/\text{cm}^2$, b) $I_{\text{ext}} = 10 \mu\text{A}/\text{cm}^2$, c) $I_{\text{ext}} = 20 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ e d) $I_{\text{ext}} = 35 \mu\text{A}/\text{cm}^2$.

Tabela 2.1: Constantes utilizadas para a simulação do modelo de Hodgkin-Huxley

$c_M = 1,0 \mu\text{F}/\text{cm}^2$			
Condutâncias máximas (mS/cm^2):	$\bar{g}_{\text{Na}} = 120$	$\bar{g}_{\text{K}} = 36$	$\bar{g}_{\text{vaz}} = 0,3$
Potenciais de Nernst (mV):	$E_{\text{Na}} = 50$	$E_{\text{K}} = -77$	$E_{\text{vaz}} = -54,4$

2.3 Modelo de Huber-Braun

O modelo proposto por *Huber e Braun* [7] reproduz computacionalmente padrões semelhantes aos observados em eletro-receptores do peixe-gato (*Silurus glanis*) [20]. O modelo Hodgkin-Huxley (HH) não consegue reproduzir uma sequência de disparos seguidas de um intervalo quiescente de tempo, chamado de *burst*, onde esse comportamento faz com que as transições entre diferentes padrões de impulso tornam-se mais suaves, minimizando erros na propagação de informação (computacionalmente).

O modelo consiste na adição de duas correntes lentas, mantendo as demais correntes do modelo HH:

$$c_M \frac{dV}{dt} = -I_d - I_r - I_{sd} - I_{sr} - I_{vaz} + I_{ext}(t), \quad (2.31)$$

onde agora os sub-índices foram trocados para esclarecer a função de cada corrente ao modelo.

- As antigas correntes respectivas aos íons de sódio e potássio agora recebem os índices *d* e *r* relacionadas a despolarização e repolarização do neurônio, respectivamente.
- As duas correntes adicionais são correntes lentas (do inglês *slow*) de despolarização e repolarização, por isso recebem os sub-índices *sd* e *sr*, respectivamente. Alguns autores, atribuem essas correntes aos íons de Cálcio [21].

Outro aprimoramento feito às equações é a adição de parâmetros que dependem da temperatura do sistema. Os mesmos, quando variam, conseguem reproduzir diferentes comportamentos dinâmicos. Uma forma de comprovar tal assertiva é utilizando um diagrama de bifurcação dos intervalos de disparos (do inglês *inter spike interval* ou ISI) traçando uma superfície de Poincaré em $V = -20$ mV, ou seja, marca-se os tempos em que o potencial da membrana ultrapasse a linha de -20 mV, capturando então os tempos entre *spikes*. Esses eventos de *spikes* podem ser periódicos ou até mesmo caóticos como visto na Fig. 2.5.

As correntes do sistema são descritas por

$$I_d = \rho \bar{g}_d a_d (V - E_d), \quad (2.32)$$

$$I_r = \rho \bar{g}_r a_r (V - E_r), \quad (2.33)$$

$$I_{sd} = \rho \bar{g}_{sd} a_{sd} (V - E_{sd}), \quad (2.34)$$

$$I_{sr} = \rho \bar{g}_{sr} a_{sr} (V - E_{sr}), \quad (2.35)$$

$$I_{vaz} = \bar{g}_{vaz} (V - E_{vaz}), \quad (2.36)$$

onde \bar{g}_d , \bar{g}_r , \bar{g}_{sd} , \bar{g}_{sr} e \bar{g}_{vaz} são os valores máximos das respectivas condutâncias que são constantes, a_d , a_r , a_{sd} e a_{sr} são probabilidades dos canais abrirem, chamados de correntes de ativação, e ρ é uma função da temperatura

$$\rho = \rho_0^{\frac{T-T_0}{\tau_0}}, \quad (2.37)$$

onde ρ_0 , T_0 e τ_0 são constantes.

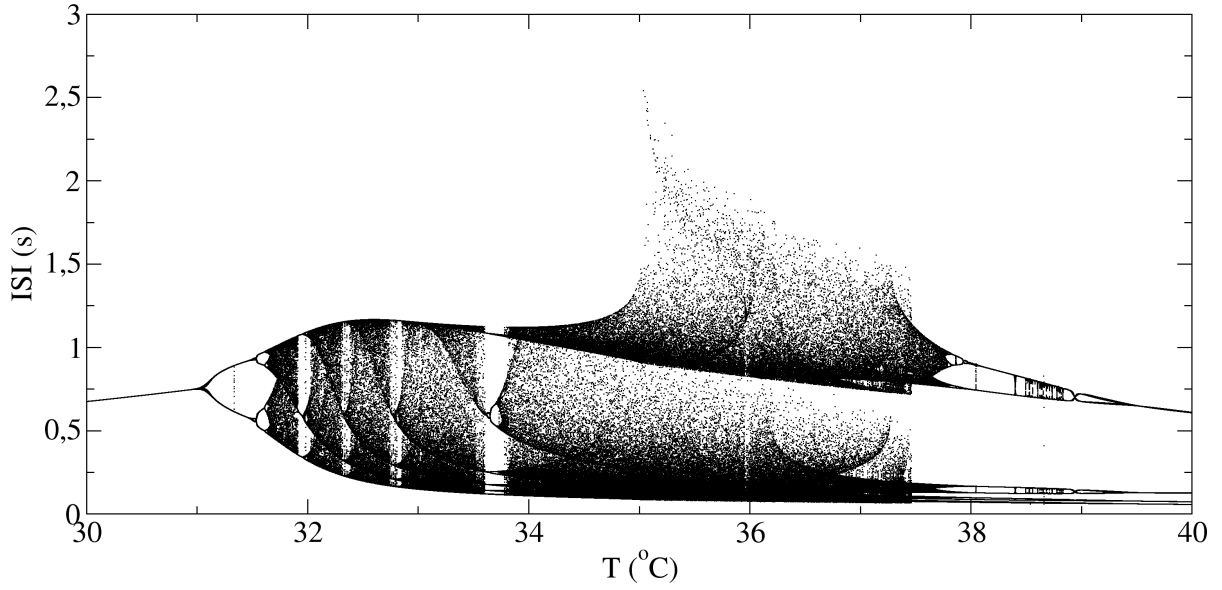


Figura 2.5: Diagrama de bifurcação dos intervalos entre disparos (ISI) para o modelo de Huber-Braun. No modelo original de Huber-Braun foi utilizada a temperatura $T_0 = 25^\circ\text{C}$, já nesse trabalho utiliza-se $T_0 = 50^\circ\text{C}$, conseqüentemente, os valores de temperatura T utilizados estão defasados com o trabalho original de HB.

As correntes de ativação são dadas por

$$\frac{da_d}{dt} = \frac{\phi}{\tau_d}(a_{d,\infty} - a_d), \quad (2.38)$$

$$\frac{da_r}{dt} = \frac{\phi}{\tau_r}(a_{r,\infty} - a_r), \quad (2.39)$$

$$\frac{da_{sd}}{dt} = \frac{\phi}{\tau_{sd}}(a_{sd,\infty} - a_{sd}), \quad (2.40)$$

$$\frac{da_{sr}}{dt} = \frac{\phi}{\tau_{sr}}(-\eta I_{sd} - \gamma a_{sr}), \quad (2.41)$$

onde τ_d , τ_r , τ_{sd} , τ_{sr} , são tempos característicos, constantes, η e γ são também constantes, e ϕ é outra função que depende da temperatura

$$\phi = \phi_0 \frac{T - T_0}{\tau_0}. \quad (2.42)$$

As correntes de ativação em seus estados de saturação estão relacionadas ao potencial da membrana por funções sigmóides

$$a_{d,\infty} = \frac{1}{1 + \exp[-s_d(V - V_{0d})]}, \quad (2.43)$$

$$a_{r,\infty} = \frac{1}{1 + \exp[-s_r(V - V_{0r})]}, \quad (2.44)$$

$$a_{sd,\infty} = \frac{1}{1 + \exp[-s_{sd}(V - V_{0sd})]}. \quad (2.45)$$

Visto todas as equações e parâmetros adicionados, entende-se a complexidade do modelo. Os parâmetros e constantes utilizados para a computação dos neurônios estão disponíveis na Tabela 2.2.

Mostra-se na Fig. 2.6 diferentes comportamentos dinâmicos do potencial da membrana para temperaturas diferentes. Em a) $T = 38^\circ\text{C}$ tem-se a dinâmica de *burst*, ou seja, *spikes* periódicos seguidos de um intervalo de tempo quiescente, b) $T = 34^\circ\text{C}$ tem-se a dinâmica de *burst* com alguns *spikes* isolados, c) $T = 30^\circ\text{C}$ tem-se *spikes* periódicos, semelhante ao modelo de Hodgkin-Huxley.

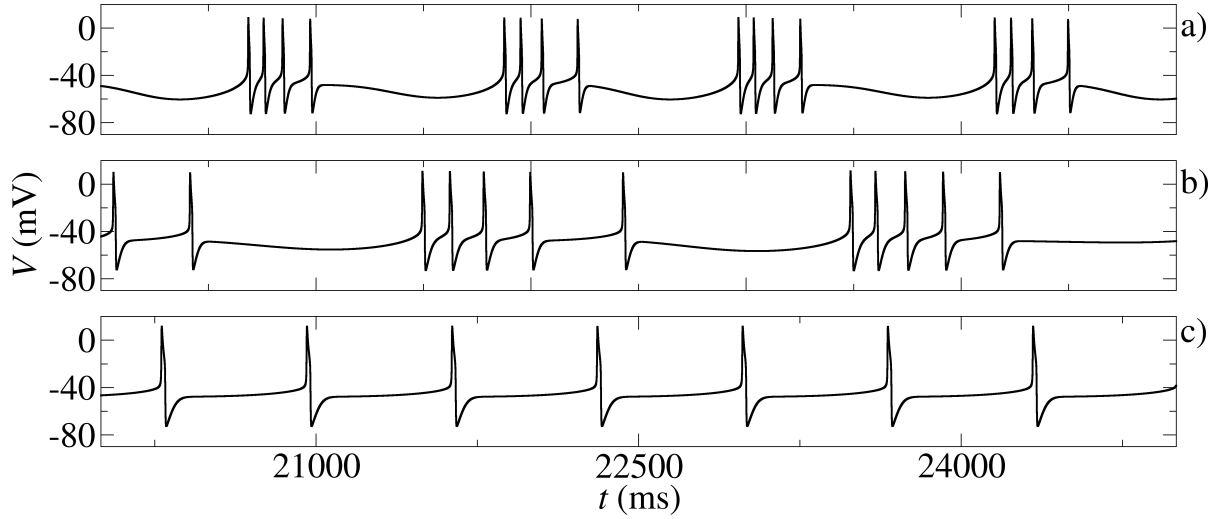


Figura 2.6: Dinâmica do potencial da membrana V para um neurônio que obedece as equações de Huber-Braun, Eq. (2.31) à Eq. (2.45). Mantendo fixo o $T_0 = 50^\circ\text{C}$ o neurônio apresenta diferentes comportamentos para diferentes temperaturas, a) $T = 38^\circ\text{C}$ tem-se a dinâmica de *burst*, b) tem-se a dinâmica de *burst* com alguns *spikes* isolados $T = 34^\circ\text{C}$, c) $T = 30^\circ\text{C}$ tem-se *spikes* periódicos.

Tabela 2.2: Valores dos parâmetros do modelo de Huber-Braun utilizados para as simulações.

$c_m = 1,0 \mu\text{Fcm}^{-2}$				
Conduâncias (mS/cm^2):				
$\bar{g}_d = 1,5$	$\bar{g}_r = 2,0$	$\bar{g}_{sd} = 0,25$	$\bar{g}_{sr} = 0,4$	$\bar{g}_{vaz} = 0,1$
Tempos Característicos (ms):				
$\tau_d = 0,05$	$\tau_r = 2,0$	$\tau_{sd} = 10$	$\tau_{sr} = 20$	
Potenciais de reversão (mV):				
$E_d = 50$	$E_r = -90$	$E_{sd} = 50$	$E_{sr} = -90$	$E_{vaz} = -60$
$V_{0d} = -25$	$V_{0r} = -25$	$V_{0sd} = -40$		
Outros parâmetros:				
$s_r = 0,25 \text{ (mV}^{-1}\text{)}$	$s_{sd} = 0,09 \text{ (mV}^{-1}\text{)}$	$s_d = 0,25 \text{ (mV}^{-1}\text{)}$	$\eta = 0,012 \mu\text{A}$	$\gamma = 0,17$
$\rho_0 = 1,3$	$\phi_0 = 3,0$	$T_0 = 50^\circ\text{C}$	$\tau_0 = 10^\circ\text{C}$	

Capítulo 3

Redes e a topologia de suas conexões

Uma rede é um conjunto de sítios interconectados utilizados em diversas áreas da ciência para o estudo das interações entre seus entes. Um exemplo que pode ser citado é o de redes cristalinas, frequentemente utilizado na física do estado sólido e mecânica estatística, onde a partir de modelos bem elaborados é possível calcular propriedades térmicas, eletrônicas, etc [22]. Entende-se por rede neural quando os entes da rede são neurônios. Nesse capítulo será apresentado como os neurônios da rede neural se conectam uns com os outros.

3.1 Teoria de grafos

A teoria de grafos é um ramo da matemática discreta, e um de seus pioneiros foi o matemático Leonhard Euler, que desenvolveu parte da teoria ao solucionar o problema das pontes de *Königsberg*. A cidade de *Königsberg* é banhada pelo rio Pregel, que ao se ramificar forma duas ilhas, que se ligam à cidade por meio de sete pontes. O desafio consistia em atravessar todas as sete pontes sem repetir nenhuma delas, independente da região de início e fim do desafio. Um esquema do problema pode ser visto na Fig. 3.1.

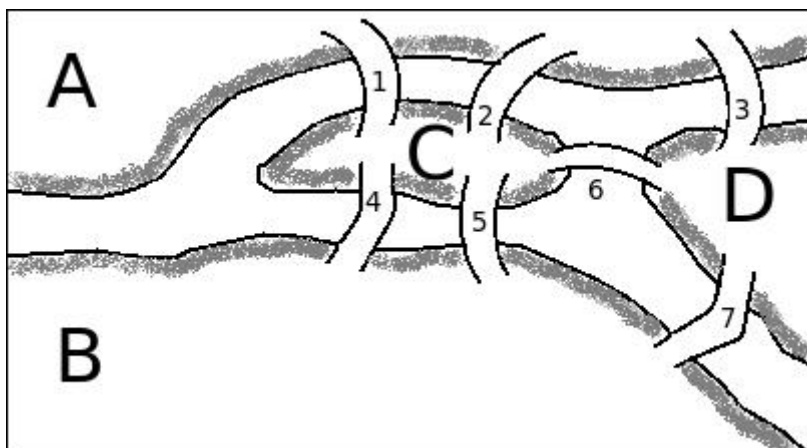


Figura 3.1: O problema das pontes de Königsberg consiste em atravessar todas as sete pontes da cidade sem repetir nenhuma delas, A e B são regiões separadas da cidade, C e D são as ilhas.

A ideia de Euler foi a de listar as pontes e os montes de terra, o mesmo estudou casos especiais do problema variando o número de pontes das ilhas e por fim mostrou que não

haveria solução para tal problema pois todas as regiões A, B, C e D possuíam um número ímpar de pontes. A forma como Euler obteve seus resultados deu início ao estudo à teoria de grafos [8].

Um grafo G é um par ordenado de conjuntos distintos \mathcal{V} e \mathcal{E} , onde \mathcal{V} é um conjunto discreto e não-vazio de elementos chamados pontos, vértices ou nós, e \mathcal{E} é um subconjunto constituído por pares ordenados de elementos de \mathcal{V} denominados ligações, linhas ou arestas. Dados elementos $v_1, v_2 \in \mathcal{V}$, o par ordenado $(v_1, v_2) \in \mathcal{E}$ trata-se de uma linha ligando os dois pontos v_1 e v_2 .

As ligações entre os pontos podem ser tanto direcionadas quanto não-direcionadas. Quando direcionadas, as ligações entre os elementos são representadas por setas, como pode ser visto na Fig. 3.2 a), onde o ponto 1 está ligado com 5 e o ponto 5 não está ligado com 1. Já 2 está ligado com 3 e 3 está ligado com 2. Quando não-direcionadas, as ligações entre os pontos são representadas por linhas na Fig. 3.2 b).

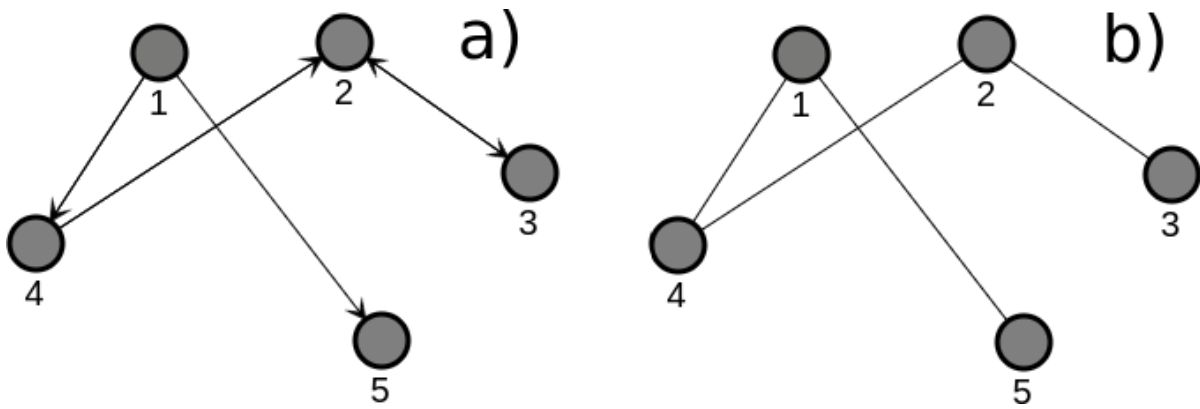


Figura 3.2: Representação de grafos direcionados (a) e não-direcionados (b), a direção dos grafos é representada por setas, quando grafos não-direcionados as ligações entre os pontos são representadas por linhas.

O número de pontos $|\mathcal{V}|$ de um grafo G representa a ordem do grafo, já o número de ligações $|\mathcal{E}|$ representa o tamanho do grafo. A notação $G(N, M)$ representa um grafo genérico de ordem N e tamanho M . Um grafo $G(N, M)$ é vazio se, e somente se, o mesmo não possui nenhuma ligação, ou seja, $M = 0$. Um grafo $G(N, M)$ é completo se, e somente se, o mesmo possuir todas as ligações possíveis.

Pode-se atribuir peso às ligações de um grafo, por exemplo, uma ligação dupla ou tripla entre dois pontos, porém, nesse trabalho, só será levada em conta ligações de peso 1. Outra forma de representar um grafo $G(N, M)$ (de peso 1) é utilizando uma matriz binária de adjacência $\mathcal{A}(G)$ de ordem $N \times N$ onde os elementos $e_{(ij)}$ equivalem a:

$$e_{(ij)} = \begin{cases} 1, & \text{se o ponto } i \text{ e o ponto } j \text{ estão ligados} \\ 0, & \text{caso contrário.} \end{cases} \quad (3.1)$$

Uma amostra da analogia entre a matriz de adjacência e um grafo pode ser vista nas Figs. 3.3, onde, à esquerda, encontra-se o grafo, e à direita, a sua respectiva matriz de adjacência.

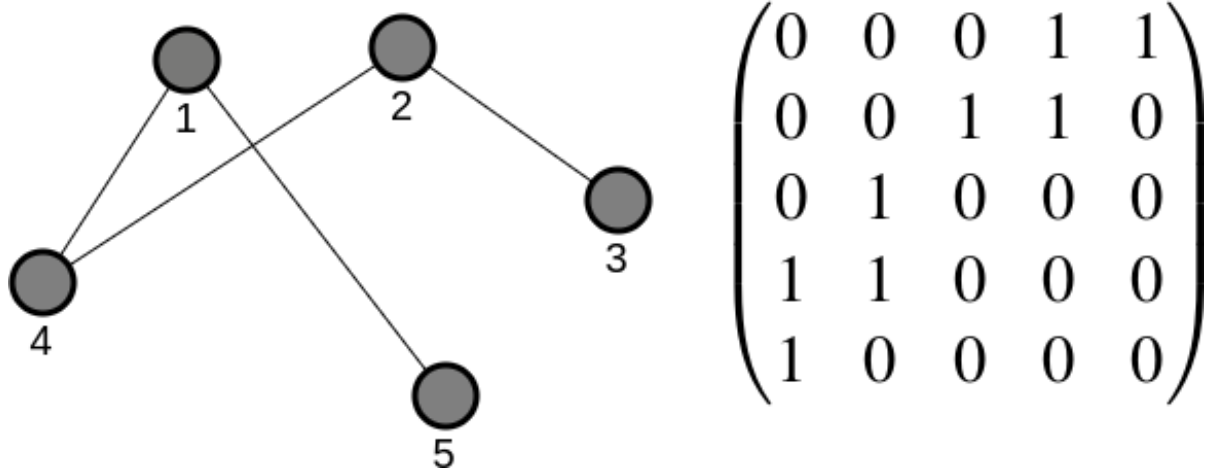


Figura 3.3: Uma das maneiras de representar um grafo é utilizando uma matriz de adjacência. À esquerda, encontra-se o grafo e à direita a matriz de adjacência, onde o sítio 1 se conecta com os sítios 4 e 5, o sítio 2 se conecta com os sítios 3 e 4, o sítio 3 se conecta apenas com o sítio 2, o sítio 4 se conecta com os sítios 1 e 2 e o sítio 5 se conecta apenas com o sítio 1. Nesse caso, quando não-direcionado, a matriz de adjacência é uma matriz simétrica.

Pode-se utilizar os grafos para representar as conexões entre os neurônios fazendo as seguintes suposições:

- A rede é considerada um grafo.
- Cada nó do grafo é um sítio da rede neural, consequentemente, cada nó do grafo é um neurônio.
- As conexões entre os neurônios são representadas pelas ligações entre os pontos do grafo, ou seja, pela matriz de adjacência.

3.2 Propriedades da Rede

É possível classificar uma rede a partir de como os sítios da mesma estão interconectados, e, para isso, introduz-se uma série de quantidades importantes para o estudo.

O livre caminho médio L (do inglês *average path length*) é uma grandeza referente à média do menor caminho que a informação precisa para passar pela rede, não necessariamente o caminho é de fato algo relacionado com a distância euclidiana, mas sim com o número de sítios que a informação “visita” até chegar ao seu destino.

Define-se $L_{(ij)}$ o menor caminho que a informação precisa passar entre os neurônios i e j , logo, o livre caminho médio é

$$L = \frac{1}{N(N-1)} \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N L_{(ij)}, \quad (3.2)$$

pode-se definir o diâmetro do grafo da seguinte forma:

$$d_G = \max_{(ij)} (L_{(ij)}). \quad (3.3)$$

O coeficiente de aglomeração C (do inglês *clustering*) quantifica o quão aglomerada é a rede. Define-se a aglomeração para o i -ésimo sítio

$$C_i = \frac{n_{i,c}}{T_i},$$

onde $n_{i,c}$ é o número de conexões que o i -ésimo sítio possui, T_i é o número total de conexões possíveis definido por

$$T_i = \frac{K_i(K_i - 1)}{2}, \quad (3.4)$$

onde K_i é o número de vizinhos do i -ésimo neurônio, portanto, levando em consideração todos os sítios da rede o coeficiente de aglomeração total é dado por:

$$C = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N C_i, \quad (3.5)$$

quando o coeficiente de aglomeração $C \approx 0$, implica que não existe aglomeração na rede e nenhum dos sítios estão acoplados, contrariamente, quando $C \approx 1$ implica na existência de aglomeração e acoplamento entre os sítios.

3.3 Tipos de rede

3.3.1 Redes regulares

O modelo mais simples de rede é chamado de rede regular, define-se regular pois todos os sítios possuem o mesmo número de conexões, por exemplo, isso ocorre no acoplamento de primeiros vizinhos, onde o sítio i se conecta apenas com os sítios $i+1$ e $i-1$, o sítio $i+1$, se conecta apenas com o sítio i e com $i+2$ e assim por diante, por fim, todos os sítios da rede possuem duas conexões, como pode ser visto na Fig. 3.4 a). Na Fig. 3.4 b) tem-se o exemplo de outra rede regular, a rede de segundos vizinhos, ou seja, cada sítio leva em consideração dois vizinhos a esquerda e dois vizinhos a direita. Outro exemplo são as redes que possuem acoplamento global, ou seja, todos os sítios estão acoplados com todos os sítios Fig. 3.4 c). Na física do estado sólido, por exemplo, grande parte das redes utilizadas são redes regulares [22].

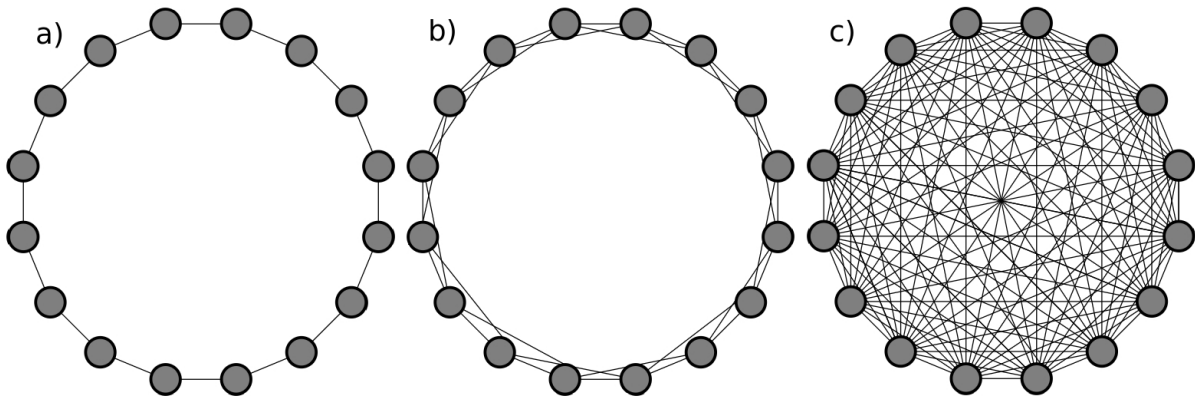


Figura 3.4: Quando todos os sítios de uma rede têm o mesmo número de conexões a rede é chamada de rede regular. a) Rede regular com conexões de primeiros vizinhos, b) rede regular de segundos vizinhos, c) rede regular com conexões globais do tipo todos com todos.

3.3.2 Redes aleatórias

As redes aleatórias são redes em que suas ligações são distribuídas aleatoriamente. O modelo utilizado em [23] é um dos utilizados para gerar conexões aleatórias na rede. As redes são construídas por conexões entre seus sítios respeitando uma probabilidade de conexão P_c aleatória. É possível analiticamente [24] calcular o coeficientes de aglomeração, livre caminho médio e o diâmetro para tais redes. Supondo N sítios na rede, quando $N \rightarrow \infty$, z o número médio de conexões da rede e $P_c \approx \frac{z}{N}$

$$C_{\text{aleatório}} \approx \left(\frac{z}{N} \right),$$

$$L_{\text{aleatório}} \approx \left(\frac{\ln N}{\ln(\ln N)} \right),$$

$$d_{\text{aleatório}} \approx \left(\frac{\ln N}{\ln z} \right).$$

3.3.3 Redes de pequeno-mundo

Em meados de 1967 Stanley Milgram elaborou um experimento destinado a entender o fenômeno do mundo pequeno a partir de um estudo para calcular a probabilidade de duas pessoas aleatórias se conhecerem.

Uma forma alternativa de encarar esse problema é estudar o livre caminho médio de uma rede social. O experimento consistia em enviar pacotes para 296 pessoas aleatórias em *Omaha, Nebraska* e *Wichita, Kansas*. Em cada pacote continha uma carta com detalhes do estudo, onde havia um contato pessoal de uma pessoa-alvo que morava em *Boston, Massachusetts*. Se a pessoa que recebesse o pacote conhecesse tal pessoa-alvo, deveria enviá-lo diretamente ao endereço da carta, caso contrário, o escolhido deveria enviá-lo a alguém que teria maior chance de conhecer a pessoa-alvo. Quando o pacote chegasse à pessoa-alvo, poderiam terminar o estudo sabendo por quantas pessoas cada pacote passou. Por fim, *Milgram* obteve como resultado algo em torno de 6 pessoas.

Diversas variações desse estudo foram feitas em outras partes do mundo, no entanto, sempre com resultados semelhantes [25].

As redes regulares e aleatórias tratam-se de idealizações extremas, acredita-se que redes reais estão entre esses extremos de ordem e aleatoriedade. *Watts* e *Strogatz* [26] inspiraram-se nos resultados de *Milgram* e constataram que com substituição de conexões locais por não-locais, poderiam transformar uma rede regular em uma rede de mundo pequeno. A essas redes, deram o nome de redes de pequeno-mundo (do inglês *Small-World* (SW)), as quais encontram-se nesse meio termo. Na Fig 3.5 a) tem-se o exemplo de rede regular de segundos vizinhos, na Fig. 3.5 b) em vermelho as conexões locais que foram substituídas por não-locais.

As principais características das redes de SW são:

- o Livre caminho médio baixo, ou seja, em média precisa-se de poucos passos para a informação chegar a seu destinatário.
- o Coeficiente de aglomeração alto, implicando em aglomeração entre os sítios da rede.

Para esse trabalho, utiliza-se para a gerar a rede small-world o método de *Newman* [27], onde, ao invés de substituir uma conexão local por uma conexão não-local, as conexões locais são mantidas e conexões não-locais são criadas. Na Fig. 3.5 c) mostra-se como é feito esse método.

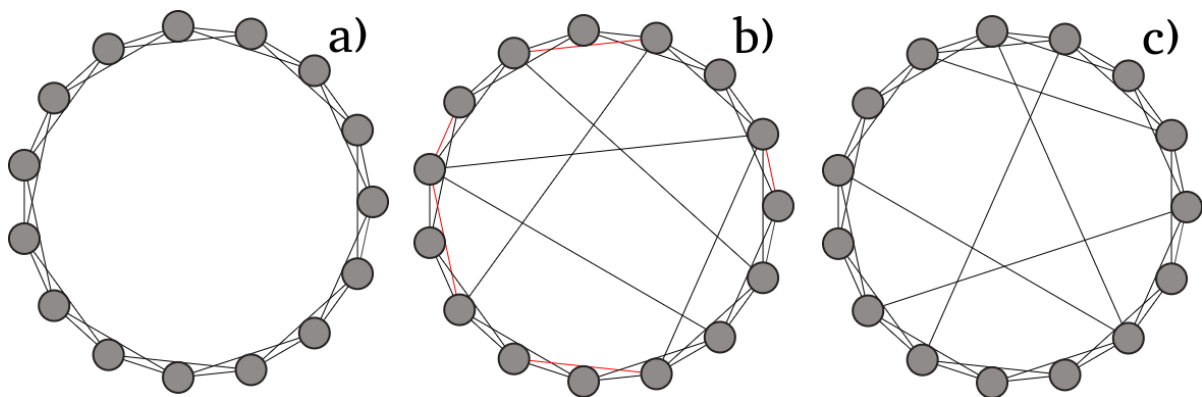


Figura 3.5: a) Rede regular de segundos vizinhos. b) Uma rota para gerar uma rede no regime small-world é fazer a substituição aleatória de conexões locais (linhas vermelhas) por não-locais de uma rede regular. Em c) tem-se outro método para criar uma matriz small-world, onde faz-se a adição de conexões não-locais a uma rede regular.

Para criar uma rede *Small-World*, precisa-se definir um parâmetro que rege o número de conexões não-locais que serão criadas, pois, se existirem poucas, a informação precisa passar por um grande número de sítios até atingir seu alvo, e, o livre caminho médio da rede se torna baixo, se existirem muitas, o coeficiente de aglomeração da rede cai. Portanto, define-se a *probabilidade de conexão* P_c , que é a probabilidade de uma conexão não-local ser adicionada à rede, onde

$$0 \leq P_c \leq 1. \quad (3.6)$$

Para calcular o intervalo de probabilidades P_c onde o regime *Small-World* é válido, faz-se o cálculo do livre caminho médio e do coeficiente de aglomeração para diversos valores diferentes de P_c , e, por conveniência, divide-se todos esses valores por um valor de referência obtido quando $P_c = 0$. Como pode ser visto da Fig. 3.6, existe uma faixa em que o livre caminho médio é baixo e o coeficiente de aglomeração é alto, essa faixa define qual P_c será utilizado. Para esse trabalho a probabilidade de conexão é mantida fixa em $P_c = 0,001$.

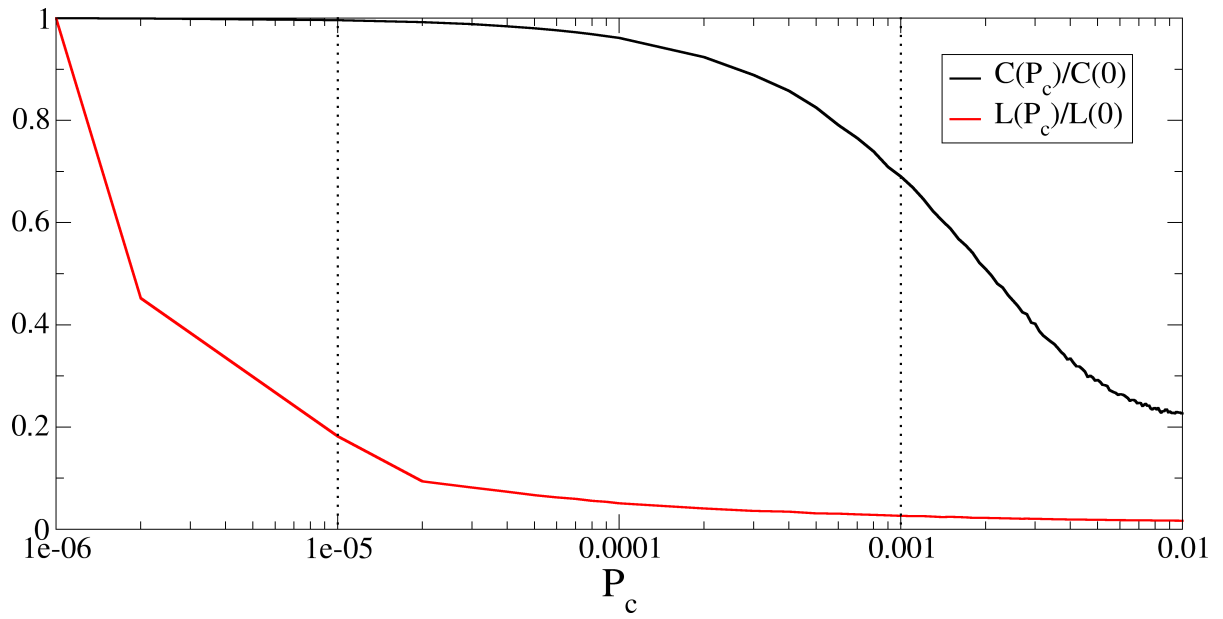


Figura 3.6: Valores normalizados referentes ao coeficiente de aglomeração e livre caminho médio em função da probabilidade de conexão P_c utilizando o modelo de *Newmann-Watts* para uma rede de 2000 neurônios. As linhas pontilhadas representam a probabilidade de conexão que respeita as condições necessárias para o regime *Small-World*.

Capítulo 4

Sincronização de Fase

Neste capítulo será apresentado como é feito o tratamento das conexões entre os neurônios nas equações de Huber-Braun, e também, introduz-se a ferramenta que quantifica sincronização de fase no modelo, a qual é responsável por grande parte dos resultados obtidos, por fim define-se o que é chamado de sincronização anômala.

4.1 Corrente de acoplamento e rede neural

Ao utilizar uma rede com N neurônios, acoplados por uma matriz de adjacência de pequeno-mundo, as equações de *Huber-Braun* para o i -ésimo neurônio ficam

$$c_M \frac{dV^{(i)}}{dt} = -I_d^{(i)} - I_r^{(i)} - I_{sd}^{(i)} - I_{sr}^{(i)} - I_{vaz}^{(i)} + I_{acop}^{(i)}, \quad (4.1)$$

onde c_M é a capacitância específica da membrana, $V^{(i)}$ é o potencial da membrana respectivo ao i -ésimo neurônio e as correntes $I_d^{(i)}$, $I_r^{(i)}$, $I_{sd}^{(i)}$, $I_{sr}^{(i)}$ e $I_{vaz}^{(i)}$ respeitam exatamente as mesmas equações apresentadas no Capítulo 2. Já a corrente $I_{acop}^{(i)}$ caracteriza-se pelo termo de sinapse excitatória dos neurônios. Sinapse é o nome que se dá as conexões entre neurônios. Existem dois tipos de sinapses, as elétricas e as químicas.

As sinapses elétricas caracterizam-se pela conexão direta entre os neurônios vizinhos, as membranas neuronais entram em contato em uma região chamada de *gap junction* constituída por proteínas chamadas conexinas, as quais formam canais que permitem a troca de íons entre membranas. Quando ocorre a troca de íons entre os neurônios, isso gera uma diferença na concentração nos íons acarretando em uma corrente sináptica. Em geral, as conexões elétricas são bidirecionais pois a corrente flui para ambos os lados. Como a corrente flui de forma passiva, uma característica importante da sinapse elétrica é que ela ocorre com grande velocidade em comparação com a sinapse química.

Em uma sinapse química, a interação entre neurônio pré-sináptico (emissor) e pós-sináptico (receptor) não ocorre de forma direta, ou seja, não há troca iônica entre as membranas. Nesse caso, o neurônio pré-sináptico, por algum estímulo, libera moléculas de um neurotransmissor que difunde através da fenda sináptica e liga-se a receptores do neurônio pós-sináptico, isso faz com que o potencial da membrana do neurônio pós-sináptico varie, provocando a abertura de canais iônicos.

Nesse trabalho, utiliza-se de uma sinapse química modelada por:

$$I_{acop}^{(i)} = \frac{\epsilon}{n_{c,max}} \sum_{j=1}^N e_{(ij)} r^{(j)} (V_{pós-sin} - V^{(j)}), \quad (4.2)$$

onde $e_{(ij)}$ são os elementos da matriz de adjacência, que nesse caso, não é nem direcional nem ponderada, $V_{\text{pós-sin}}$ é potencial sináptico reverso, o termo $n_{c,\text{max}}$ trata-se de uma normalização, equivalente ao número de conexões que o neurônio mais conectado possui. A função $r^{(j)}$ trata-se de uma equação diferencial que simula a fração de canais abertos para que ocorra a liberação de neurotransmissores, os quais atuam no neurônio pós-sináptico. Utiliza-se um modelo cinético para modelar $r^{(j)}$ [28]:

$$\frac{dr^{(j)}}{dt} = \left(\frac{1}{\tau_r} - \frac{1}{\tau_d} \right) \frac{1 - r^{(j)}}{1 + \exp[-s_0(V^{(j)} - V_0)]} - \frac{r^{(j)}}{\tau_d}, \quad (4.3)$$

onde τ_r e τ_d são, respectivamente, tempos característicos referentes ao aumento (do inglês *rise*) e decaimento (do inglês *decay*) da transição sináptica, e V_0 o potencial característico. Os valores da Tabela 4.1 são utilizados nos cálculos.

Tabela 4.1: Parâmetros restantes utilizados nas simulações do modelo de Huber-Braun.

$V_{\text{pós-sin}} = 20 \text{ (mV)}$	$V_0 = -20 \text{ (mV)}$	$\tau_r = 0,5 \text{ (ms)}$	$\tau_d = 8,0 \text{ (ms)}$	$s_0 = 1 \text{ (mV}^{-1}\text{)}$
--	--------------------------	-----------------------------	-----------------------------	------------------------------------

4.2 Sincronização de fase

Já foi discutido qual modelo de neurônio será utilizado, como é feito o acoplamento e qual a topologia da matriz de conexão. Agora falta mostrar como se mede a sincronização nos neurônios. Para isso, toda vez em que o neurônio j inicia seu disparo, associa-se uma fase geométrica múltipla de 2π da seguinte forma:

$$\theta^{(j)}(t) = 2\pi k^{(j)} + 2\pi \frac{t - t_k^{(j)}}{t_{k+1}^{(j)} - t_k^{(j)}}, \quad t_k^{(j)} \leq t < t_{k+1}^{(j)}, \quad (4.4)$$

onde o índice j refere-se ao j -ésimo neurônio, t é o tempo de integração, $t_k^{(j)}$ é o tempo em que ocorre o k -ésimo disparo no neurônio j e $t_{k+1}^{(j)}$ é o tempo em que ocorre o disparo seguinte.

Ao atribuir a fase aos neurônios utiliza-se o parâmetro de ordem de Kuramoto [10], que é uma ferramenta que quantifica sincronização de fase para um determinado tempo t . A expressão para o parâmetro de ordem de Kuramoto $z(t)$ é dada por:

$$z(t) = R(t)e^{i\psi(t)} = \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N e^{i\theta^{(j)}(t)}, \quad (4.5)$$

onde $R(t)$ é o módulo de $z(t)$, ψ é a fase média dos neurônios; N é o número de elementos oscilantes, que, neste caso, são neurônios, e $\theta^{(j)}(t)$ a fase de cada neurônio definida acima.

É de maior interesse para esse trabalho a magnitude do parâmetro de ordem, que é dada simplesmente pelo módulo de $z(t)$:

$$|z(t)| = |R(t)e^{i\psi(t)}| = R(t) = \left| \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N e^{i\theta^{(j)}(t)} \right| = \left| \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N [\cos(\theta^{(j)}) + i\sin(\theta^{(j)})] \right|, \quad (4.6)$$

onde utiliza-se que $|e^{i\psi(t)}| = 1$.

Utilizando esse método, fica fácil ver que, se os neurônios estão em total sincronia, ou seja, $\theta^{(j)} \approx \theta \ \forall \ j$, temos

$$R(t) = \left| \frac{1}{N} [\cos(\theta) + i\text{sen}(\theta) + \cos(\theta) + i\text{sen}(\theta) + \dots] \right| = \frac{N}{N} |\cos(\theta) + i\text{sen}(\theta)| = 1,$$

portanto, quando $R(t) \approx 1$ o sistema está em estado de sincronização de fases no tempo t , e quando $R(t) \approx 0$ tem-se dessincronização no tempo t . A Fig. 4.1 mostra o efeito da sincronização de fase para dois neurônios, e a Fig. 4.2 mostra dois neurônios dessincronizados.

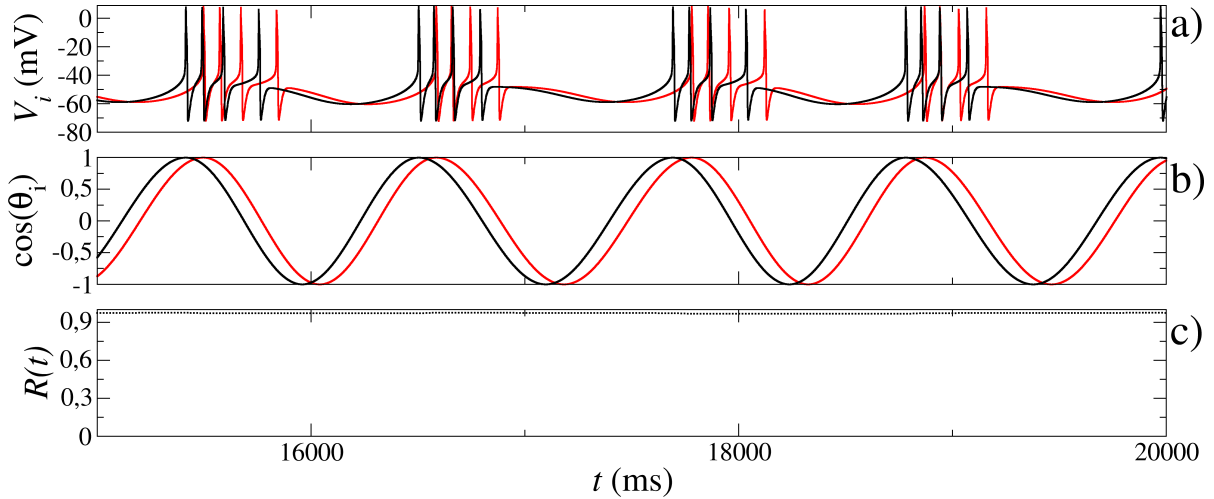


Figura 4.1: a) Potencial de dois neurônios parcialmente sincronizados, ou seja, os disparos ocorrem quase que simultaneamente, b) o cosseno das fases respectivas aos neurônios acima, c) parâmetro de ordem $R(t)$ respectivos as fases acima, o parâmetro de ordem quantifica a sincronização no tempo, nesse caso, próximo a 1 implica em sincronização.

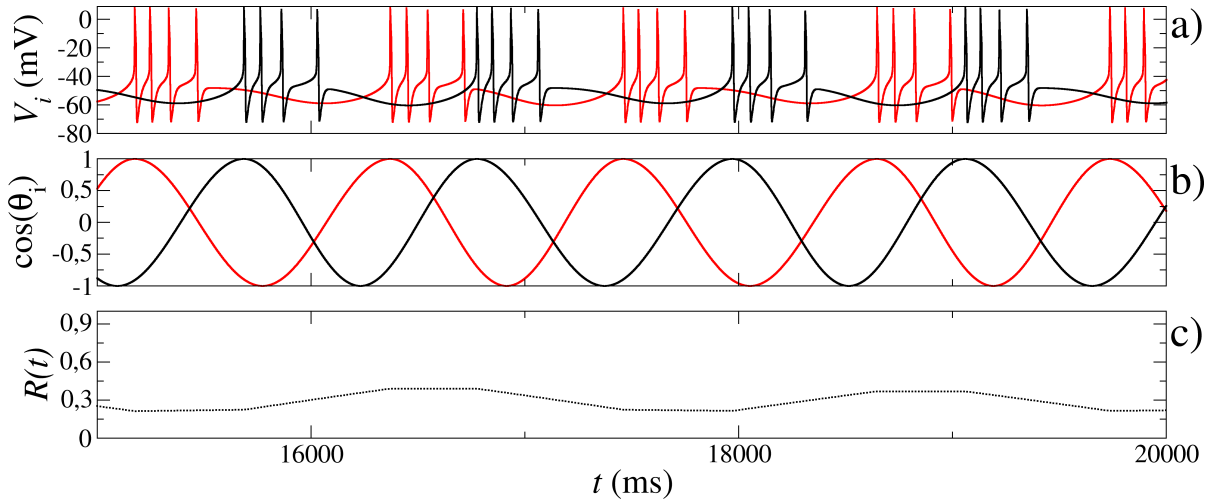


Figura 4.2: a) Potencial de dois neurônios dessincronizados, ou seja, os disparos ocorrem em tempos diferentes, b) o cosseno das fases respectivas aos neurônios acima, c) parâmetro de ordem $R(t)$ respectivos as fases acima, o parâmetro de ordem quantifica a sincronização no tempo, nesse caso, próximo a 0 implica em dessincronização.

No entanto, o parâmetro de ordem $R(t)$ mostra sincronização para apenas um instante de tempo. Dessa forma, não se pode afirmar quando um dado sistema esta em regime síncrono.

Logo, para esse trabalho, utiliza-se em grande parte dos resultados o que é definido por parâmetro de ordem médio, o qual é uma média temporal do parâmetro de ordem por um longo período de tempo, ou seja,

$$\langle R \rangle = \frac{1}{t_f - t_i} \sum_{t=t_i}^{t_f} R(t), \quad (4.7)$$

onde t_i é o instante de tempo inicial do cálculo do parâmetro de ordem $R(t)$, já que o cálculo ocorre a partir de um transiente, e t_f é o instante de tempo final do cálculo do parâmetro de ordem.

Dessa forma, se $\langle R \rangle \approx 1$ o sistema permaneceu em um regime síncrono por um longo período de tempo, e, conseqüentemente, afirma-se que o sistema está sincronizado. Caso contrário, se $\langle R \rangle \approx 0$, o sistema está dessincronizado. No caso da Fig. 4.1 e da Fig. 4.2, temos $\langle R \rangle = 0,978$ e $\langle R \rangle = 0,373$, respectivamente.

Pode-se, então, variar o parâmetro de acoplamento ϵ e dessa forma, encontrar para quais parâmetros de acoplamento ocorre sincronização de fase.

Sabe-se que a sincronização anômala está relacionada com doenças e neuropatias como mal de Parkinson e epilepsia [5, 4, 29]. Na Fig. 4.3 tem-se o primeiro resultado de sincronização, onde calcula-se o parâmetro de ordem médio para uma rede de 2000 neurônios com uma probabilidade de adicionar conexões não-locais igual a $P_c = 0,001$; nas extremidades da Fig. 4.3 para baixo acoplamento tem-se dessincronização e para acoplamentos maiores que um acoplamento crítico (ϵ^* destacado em um pontilhado) a rede permanece sincronizada, porém, nota-se que o modelo de *Huber-Braun* apresenta uma peculiaridade não vista em outros sistemas, para parâmetros de acoplamento ligeiramente menores que o acoplamento crítico é possível ver um ponto de máximo local semelhante a uma “colina” onde repentinamente o parâmetro de ordem sobe até 0,4 em seguida cai abaixo de 0,1, ou seja a rede apresenta um grau menor de sincronização (ou maior dessincronização) quando o acoplamento é aumentado de 0,010 para 0,016. Esse comportamento é diferente do habitual visto em outros sistemas como: osciladores de Kuramoto acoplados [10] ou em redes neurais com outros modelos, sejam eles mapas de Rulkov [30] ou neurônios de Hindmarsh-Rose [31], nesses casos, a transição de não-sincronizado para sincronizado ocorre de forma “suave”.

Esse efeito também pode ser visto na Fig. 4.4 onde cada ponto representa o tempo em que inicia-se o disparo de cada i -ésimo neurônio, para a) $\epsilon = 0,010$ e b) $\epsilon = 0,016$, nota-se que em a) os neurônios aparentam estar mais sincronizados que b), reforçando os resultados da Fig. 4.3 onde para $\epsilon = 0,010$ o parâmetro de ordem apresenta um máximo local de sincronização, e para $\epsilon = 0,016$ o parâmetro de ordem apresenta um mínimo local de sincronização.

Pode-se fazer o mesmo cálculo do parâmetro de ordem médio para redes maiores do que 2000 neurônios, é visto na Fig. 4.5 independente do número de neurônios da rede, a sincronização anômala continua presente na rede.

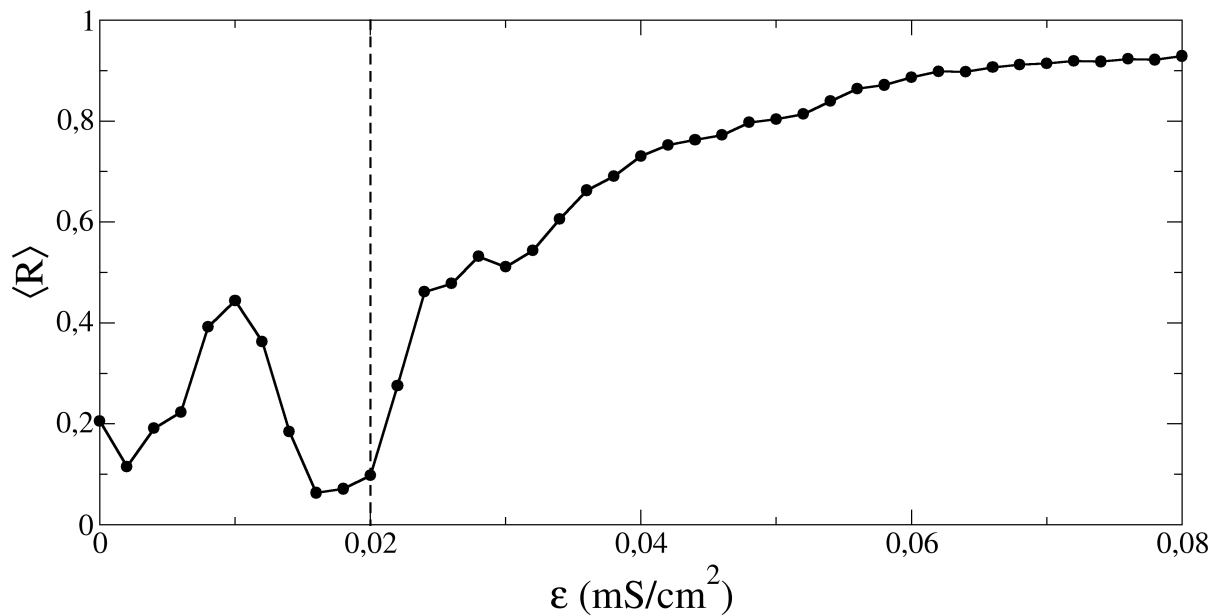


Figura 4.3: Parâmetro de ordem médio em função do acoplamento entre os neurônios para rede de 2000 neurônios, onde destaca-se com uma linha pontilhada o parâmetro de acoplamento crítico ϵ^* que para esse caso fica em torno de 0,02. É visto que em torno de 0,01 existe um comportamento de sincronização anômala na rede.

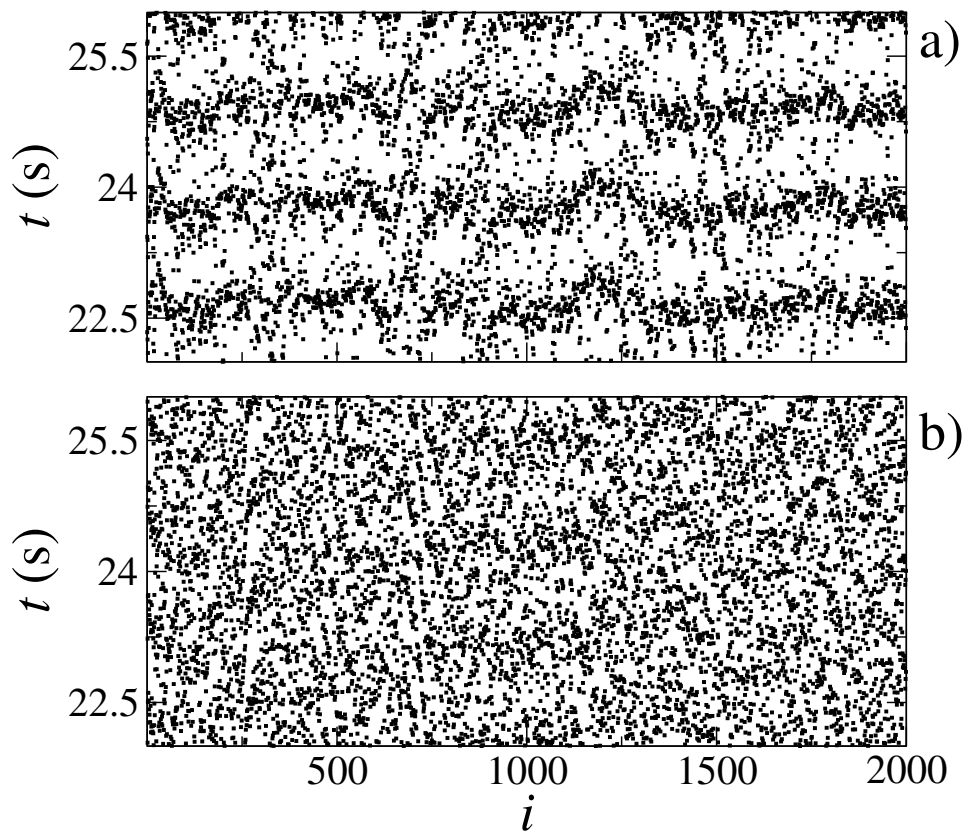


Figura 4.4: Tempo em que ocorre o início de um disparo para cada i -ésimo neurônio para a) $\epsilon = 0,010$ e b) $\epsilon = 0,016$, nota-se que para o aumento do acoplamento a rede inexplicavelmente aumenta seu grau de dessincronização.

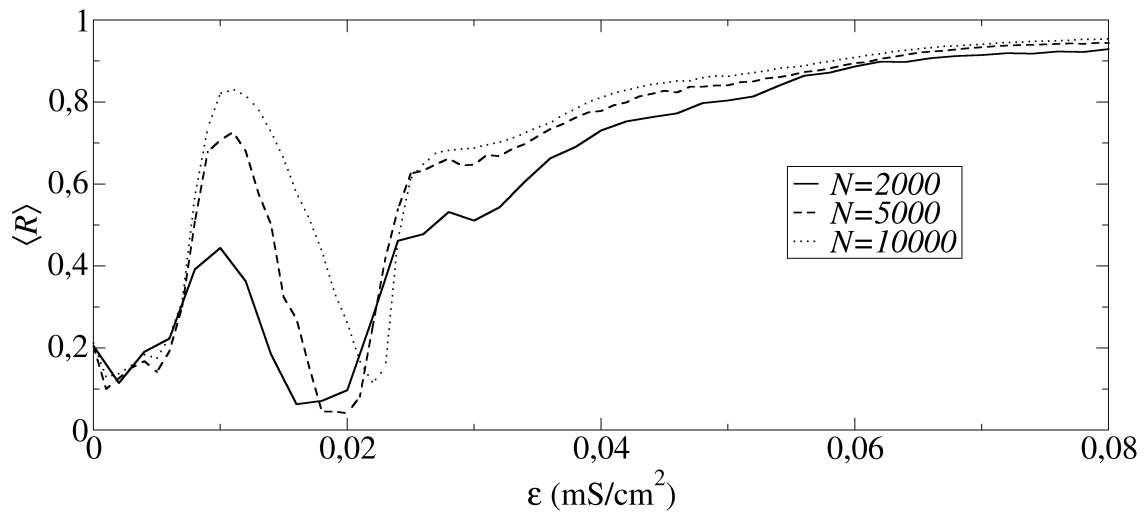


Figura 4.5: Parâmetro de ordem médio em função do acoplamento entre os neurônios para diferentes tamanhos de rede. Para ambas as redes de diferentes tamanhos a sincronização anômala ainda pode ser vista.

Capítulo 5

Gráficos de Recorrência e o Determinismo

A ideia de recorrência surgiu com Henri Poincaré, com a publicação do trabalho [32] definindo o *Teorema da Recorrência de Poincaré*, que pode ser entendido da seguinte forma: para um sistema dinâmico, as trajetória retornam infinitas vezes arbitrariamente próximas a quase todos os pontos iniciais, ou seja, marca-se um ponto de referência \mathbf{x}_i , e após um longo período de tempo a trajetória visita outro ponto \mathbf{x}_j tal que

$$|\mathbf{x}_i - \mathbf{x}_j| \leq \delta.$$

Uma característica de sistemas caóticos é a não-periodicidade [33], isto é, para todo ponto \mathbf{x}_i pertencente a uma trajetória, é impossível que ocorra $|\mathbf{x}_i| = |\mathbf{x}_j|$, $i \neq j$ tal que \mathbf{x}_j pertença a mesma trajetória, por isso, para fazer a análise de recorrência é completamente compreensível o uso do parâmetro δ que é uma espécie de *threshold* que determina o quão “próximo” os pontos precisam estar para serem considerados pontos recorrentes.

Define-se por gráfico de recorrência (do inglês *Recurrence plots*) uma forma de visualizar sistemas recorrentes [16]. Assim:

- Se $|\mathbf{x}_i - \mathbf{x}_j| \leq \delta$ os pontos são ditos recorrentes, consequentemente marca-se um ponto preto no gráfico de recorrência.
- Se $|\mathbf{x}_i - \mathbf{x}_j| > \delta$ os pontos são ditos não-recorrente, consequentemente marca-se um ponto branco no gráfico de recorrência.

Matematicamente

$$\mathbf{R}_{(i,j)}(\delta) = \Theta(\delta - |\mathbf{x}_i - \mathbf{x}_j|), \quad (5.1)$$

onde Θ é a função degrau de *Heaviside* dada por:

$$\Theta(x) = \begin{cases} 1, & x > 0, \\ 0, & x < 0. \end{cases}$$

Os gráficos de recorrência são simétricos por natureza, pois, além da norma garantir isso, é um tanto óbvio que se \mathbf{x}_i for recorrente a \mathbf{x}_j , \mathbf{x}_j passa a ser recorrente a \mathbf{x}_i . Por exemplo, considera-se uma série temporal $x(t) = \{0,98; 0,64; 0,12; 0,75; 0,03\}$ e na Fig. 5.1 é feito o respectivo gráfico de recorrência onde em a) utiliza-se um valor de $\delta = 0,2$ e b) um valor de $\delta = 0,1$.

Exemplos mais complexos de gráficos de recorrência podem ser vistos nas Figs. 5.2, 5.3 e 5.4, onde, nos respectivos painéis a) (do lado esquerdo), representa-se a série temporal que foi programada, nos respectivos painéis b) (do lado direito) o gráfico de recorrência da série

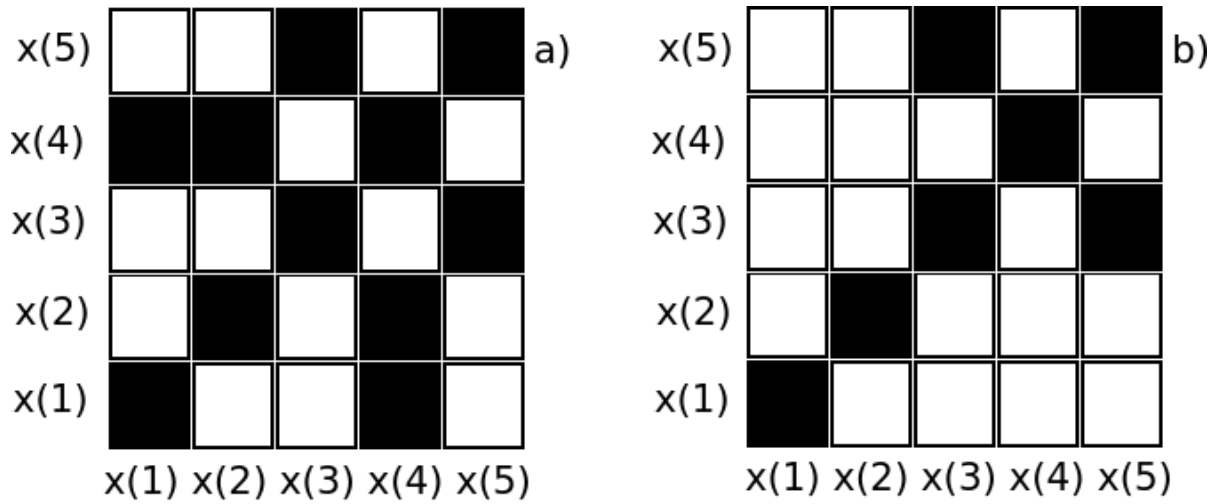


Figura 5.1: Gráficos de recorrência referentes a série temporal $x(t) = \{0,98; 0,64; 0,12; 0,75; 0,03\}$. Em a) para um valor escolhido de $\delta = 0,2$, e em b) para $\delta = 0,1$.

correspondente. As Figs. 5.2 e 5.3 tratam da iteração de um mapa logístico (Eq. (5.2)) para $r = 3,83$, onde a série apresenta comportamento de período 3, e $r = 4,0$, onde a pode-se provar que a série apresenta comportamento caótico. Já a Fig. 5.4 é referente a série de uma simples onda senoidal.

$$x_{n+1} = rx_n(1 - x_n). \quad (5.2)$$

Nota-se que séries distintas geram gráficos de recorrência distintos, e, então, em geral, pode-se ter uma ideia do comportamento dinâmico de um sistema apenas analisando algumas “estruturas” do seu respectivo gráfico de recorrência. São elas [16]:

1. Pixels (ou células, ou pontos): Representam estados recorrentes. Se for um pixel isolado trata-se de um evento esporádico.
2. Linhas diagonais: Ocorrem quando pontos da trajetória evoluem paralelamente a outros pontos, ou seja, os pontos retornam a uma região do espaço de fase em tempos diferentes. A duração dessa evolução determina comprimento dessas linhas diagonais.
3. Linhas horizontais (ou verticais): Ocorrem quando o estado do sistema não muda, ou seja, o sistema permanece estacionário durante a evolução temporal.

Porém, análises visuais dos gráficos de recorrência dão apenas uma ideia qualitativa da dinâmica da série, quando precisa-se analisar séries temporais grandes utiliza-se de outros métodos, são eles os quantificadores de recorrência.

5.1 Quantificadores de recorrência

O primeiro quantificador proposto é a taxa de recorrência REC , a qual mede a razão dos pontos recorrentes no gráfico, ou seja, mede o número de pontos pretos no gráfico de recorrência em comparação com o número total de pontos que constituem o gráfico:

$$REC = \frac{1}{W_{size}^2} \sum_{i=1}^{W_{size}} \sum_{j=1}^{W_{size}} \mathbf{R}_{(i,j)}(\delta), \quad (5.3)$$

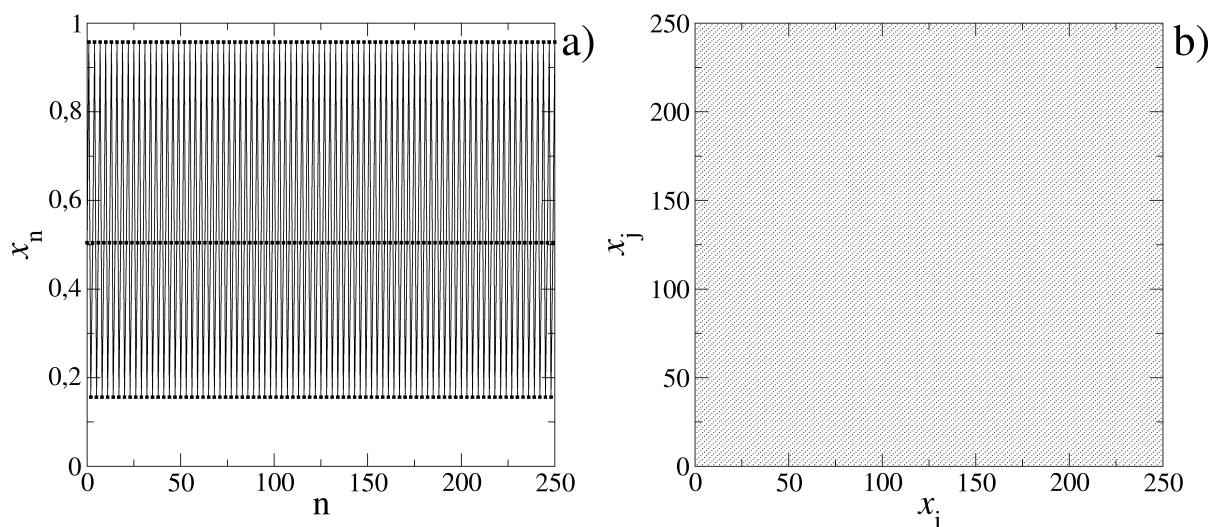


Figura 5.2: a) A série temporal para n iterações do mapa logístico com $r = 3,83$. b) O seu respectivo gráficos de recorrência com $\delta = 0,01$.

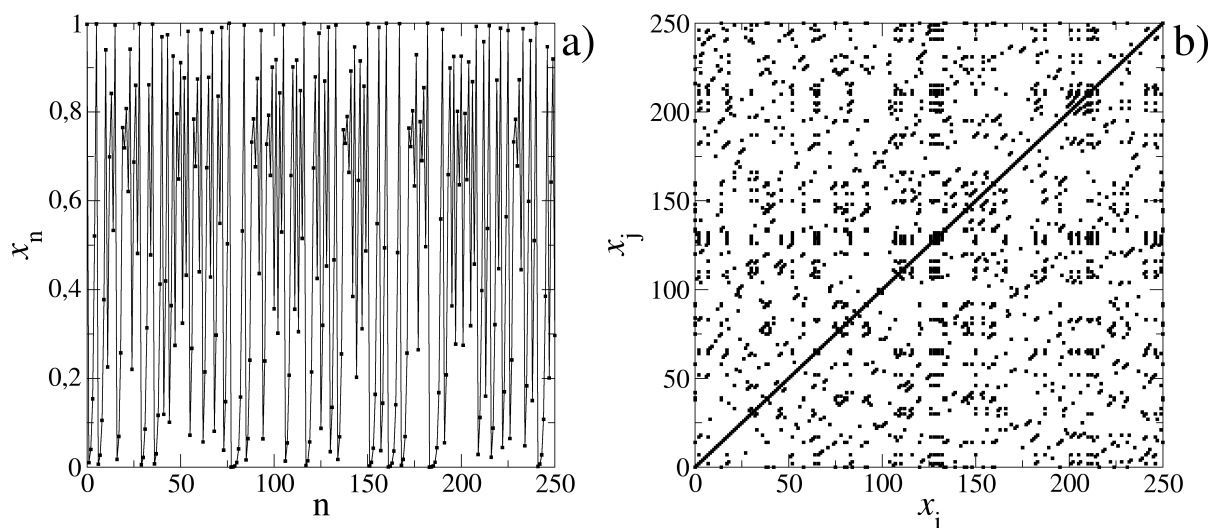


Figura 5.3: a) A série temporal para n iterações do mapa logístico com $r = 4$, a qual apresenta caoticidade. b) O seu respectivo gráficos de recorrência com $\delta = 0,01$.

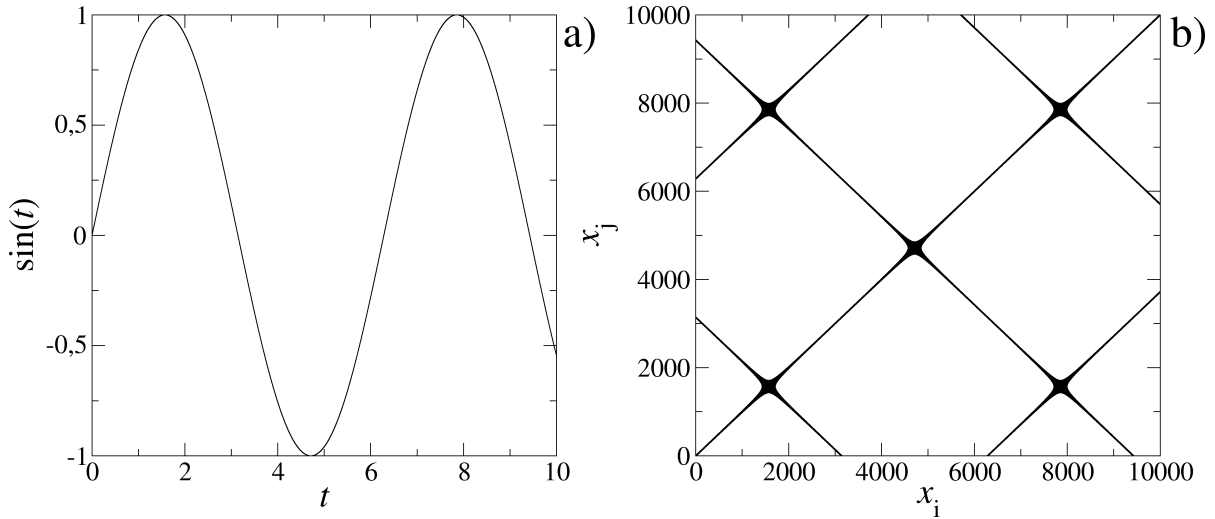


Figura 5.4: a) A série temporal para uma função senoidal a qual apresenta comportamento periódico. b) O seu respectivo gráfico de recorrência com $\delta = 0,01$.

onde W_{size} é o tamanho da série temporal que é levada em consideração para o cálculo. Para as Figs. 5.1 a) e 5.1 b) a taxa de recorrência vale, respectivamente

$$\text{a) } REC = \frac{11}{25} = 0,44 \quad \text{b) } REC = \frac{7}{25} = 0,28 ,$$

por isso quanto maior o δ , maior a chance dos pontos serem recorrentes, consequentemente, maior será a taxa de recorrência do sistema.

O outro quantificador utilizado no trabalho é o que se chama de *Determinismo* Δ . O determinismo, é basicamente, a razão de pontos recorrentes que formam estruturas diagonais no gráfico de recorrência por todos os pontos recorrentes do gráfico.

$$\Delta(\ell_{\min}, \delta) = \frac{\sum_{\ell=\ell_{\min}}^{W_{\text{size}}} \ell P(\ell, \delta)}{\sum_{\ell=1}^{W_{\text{size}}} \ell P(\ell, \delta)} , \quad (5.4)$$

onde ℓ é o tamanho da estrutura diagonal, ℓ_{\min} é o tamanho da diagonal mínima a ser levada em consideração (logo se $\ell_{\min} = 3$ nenhuma diagonal com apenas dois ou um ponto será contabilizada no determinismo, isso faz com que erros sejam minimizados), $P(\ell, \delta)$ é a probabilidade dessa estrutura diagonal ocorrer dentro do gráfico de recorrência, que pode ser escrita da seguinte forma [16]:

$$P(\ell, \delta) = \sum_{i,j=1}^{W_{\text{size}}-\ell-1} (1 - \mathbf{R}_{(i,j)}(\delta))(1 - \mathbf{R}_{(i+\ell+1,j+\ell+1)}(\delta)) \prod_{k=1}^{\ell} \mathbf{R}_{(i+k+1,j+k+1)}(\delta). \quad (5.5)$$

Um dos grandes problemas no cálculo de qualquer quantificador de recorrência, no caso desse trabalho, do quantificador Δ , provém do fato de que a matriz a ser analisada cresce com o quadrado do aumento da série temporal. Para contornar esse problema, utiliza-se o processo de *janelamento e sobreposição* (do inglês *window shift and overlap*), onde a ideia é fazer a análise do gráfico de recorrência em janelas e ver como o determinismo varia com o decorrer da série, ou seja, associa-se ao determinismo em questão uma série temporal ($\Delta = \Delta(t)$).

Para $\Delta(t_0)$ a análise do gráfico de recorrência é feita de t_0 até $t_0 + W_{\text{size}}$, onde W_{size} é o tamanho da janela a ser analisada, para $\Delta(t_0 + 1)$, faz-se a análise de $t_0 + 1$ a $t_0 + W_{\text{size}} + 1$

e assim por diante. A ideia de sobreposição é dada pelo fato dos determinismos calculados em tempos diferentes, por exemplo, $\Delta(t_0)$ e $\Delta(t_0 + 1)$ possuírem $W_{\text{size}} - 2$ pontos em comum (para $\Delta(t_0)$ não é levado em consideração o ponto $W_{\text{size}} + 1$ e para $\Delta(t_0 + 1)$ não é levado em consideração o instante de tempo t_0), portanto espera-se que se houver alguma variação entre $\Delta(t_0)$ e $\Delta(t_0 + 1)$, será uma variação suave devidos à sobreposição entre as janelas.

Em princípio, não calcula-se Δ tempo a tempo, e sim define-se uma variável t_{step} onde $t_{\text{step}} < W_{\text{size}}/2$ (para que ocorra sobreposição) tal que calcula-se $\Delta(t)$ a cada t_{step} , ou seja, os determinismos calculados em $\Delta(t_0)$ e $\Delta(t_0 + t_{\text{step}})$ terão $(W_{\text{size}} - 2 * t_{\text{step}})$ pontos em comum. Precisa-se de um certo cuidado para a escolha desses parâmetros, pois,

- Se o tamanho da janela W_{size} for pequeno, poucos pontos são levados em consideração e a estatística torna-se duvidosa.
- Se o tamanho da janela W_{size} for grande, muitos pontos são levados em consideração, e o programa fica extremamente lento.
- Se o tamanho de t_{step} for grande, ocorrerá pouca sobreposição, gerando grandes variações na série temporal de $\Delta(t)$.
- Se o tamanho de t_{step} for pequeno, implica em mais cálculos, gerando novamente lentidão no programa.

Um esboço do processo de janelamento e sobreposição pode ser visto na Fig. 5.5.

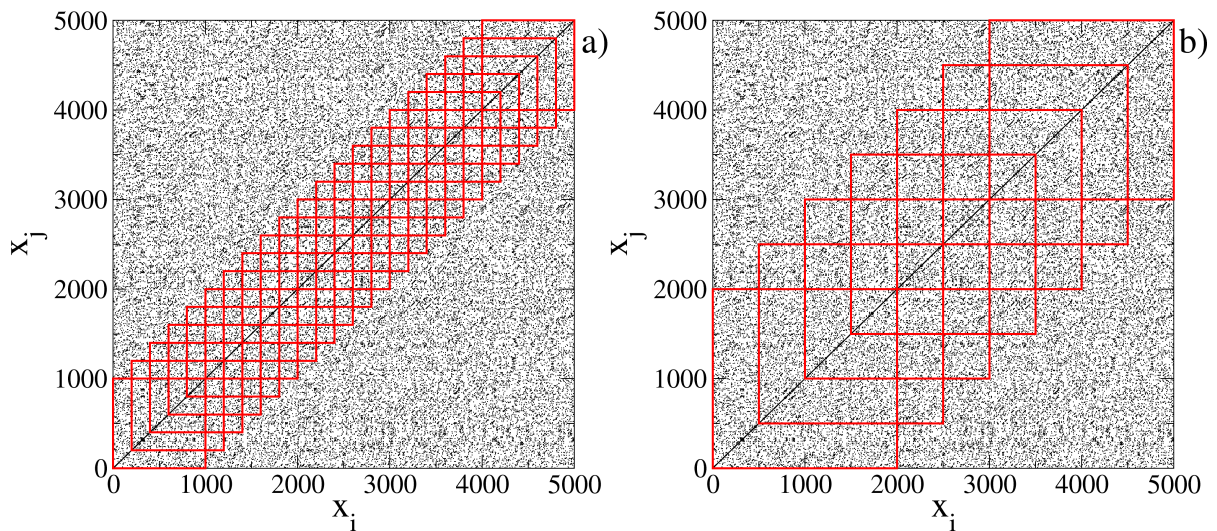


Figura 5.5: Processo de janelamento e sobreposição feito em um gráfico de recorrência referente a um mapa de Hénon $(x_{n+1}; y_{n+1}) = (1 - 1,4x_n^2 + y_n; 0,3x_n)$ para $\delta = 0,01$ onde as caixas vermelhas tratam-se de uma representação do janelamento que é feito, em a) $W_{\text{size}} = 1000$, $t_{\text{step}} = 200$ e b) $W_{\text{size}} = 2000$, $t_{\text{step}} = 500$.

5.2 Determinismo em redes neurais

No Capítulo 4 foi apresentado o parâmetro de ordem de Kuramoto, o qual quantifica sincronização de fase na rede, porém, para utilizá-lo precisa-se do potencial de cada neurônio

da rede em todo o instante de tempo, impossibilitando alguma forma de verificação experimental. Mesmo fazendo uma simulação, tenta-se tirar alguma informação de algo mais próximo da realidade, a estratégia é calcular o determinismo do campo médio da rede, o qual é de fácil acesso experimentalmente e que pode ser definido por

$$V_{\text{medio}} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N V^{(i)}(t). \quad (5.6)$$

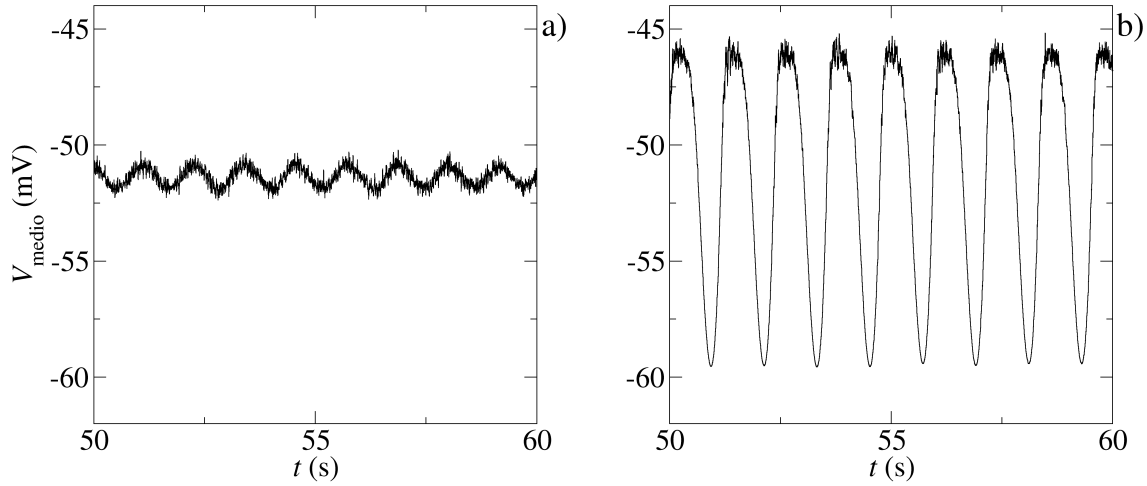


Figura 5.6: Campos médios para uma rede com 2000 neurônios, onde a) os neurônios estão no estado de dessincronização $\varepsilon = 0,016$ e b) os neurônios estão no estado de sincronização $\varepsilon = 0,08$.

As Figs. 5.6 a) e 5.6 b) mostram dois exemplos do campo médio para dessincronização e sincronização, respectivamente, a amplitude do campo médio é maior quando os neurônios estão sincronizados do que quando dessincronizados. Como não nos interessa o efeito das variações na amplitude do campo médio, apenas os efeitos de suas oscilações, utiliza-se para os cálculos do determinismo do campo médio da rede *normalizado*.

Para os futuros cálculos utiliza-se os seguintes parâmetros

- $W_{\text{size}} = 10000$ ms, em que é o tempo que cada neurônio da rede dispara aproximadamente 10 vezes e considera-se que é informação o suficiente para os cálculos.
- $t_{\text{step}} = 100$ ms, ou seja, calcula-se o determinismo do campo médio da rede a cada 100 .
- $\ell_{\text{min}} = 50$, ou seja, para a computação do determinismo, leva-se apenas em consideração as diagonais com mais de 50 pontos.
- o threshold δ é escolhido de forma que não ocorra saturação ($\Delta = 1$), na qual a informação é perdida, nem que gere um determinismo muito baixo.

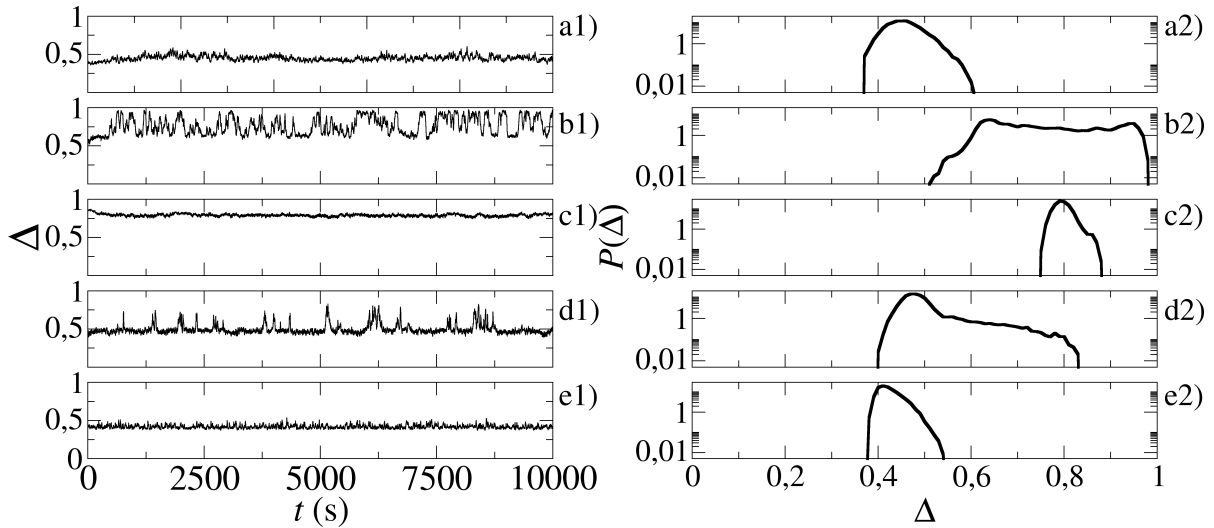


Figura 5.7: A esquerda o determinismo calculado em 10000 s em função do tempo onde varia-se o acoplamento entre os neurônios e a direita seu respectivo histograma, onde: a1) e a2) $\epsilon = 0,001$; b1) e b2) $\epsilon = 0,007$ (logo antes do máximo local); c1) e c2) $\epsilon = 0,010$ (ponto de máximo local); d1) e d2) $\epsilon = 0,013$ (ponto depois do máximo local); e1) e e2) $\epsilon = 0,018$ (ponto de mínimo local).

Para analisar a estacionariedade do campo médio da rede precisa-se calcular o campo médio para longos períodos de tempo. Para esse trabalho foi visto que 10000 segundos de integração era suficiente para ver se existia algum evento de não-estacionariedade. O problema é que a integração do campo médio para 2000 neurônios é extremamente longa e não-paralelizável.

A Fig. 5.7 mostra, à esquerda, o determinismo calculado para diferentes valores de acoplamento. À direita tem-se seus respectivos histogramas, onde: a1) e a2) $\epsilon = 0,001$ e $\delta = 0,16$; b1) e b2) $\epsilon = 0,007$ e $\delta = 0,11$ (logo antes do máximo local); c1) e c2) $\epsilon = 0,010$ e $\delta = 0,13$ (ponto de máximo local); d1) e d2) $\epsilon = 0,013$ e $\delta = 0,11$ (ponto depois do máximo local); e1) e e2) $\epsilon = 0,018$ e $\delta = 0,16$ (ponto de mínimo local). Nota-se nos painéis b1) e d1) que o determinismo apresenta uma espécie de não-estacionariedade (disparos em sua série temporal), isto é, o determinismo oscila entre dois estados, mostra-se em [11] que o tempo de permanência nesses estados obedece a uma *Lei de Potências de cauda pesada*.

Capítulo 6

Métodos de Controle

Até aqui mostrou-se que a rede apresenta sincronização anômala, e sabe-se que a mesma pode estar relacionada com doenças e neuropatias, e também por meio do determinismo do campo médio (de fácil acesso) é possível detectar não-estacionariedade na rede. O objetivo é propor pequenas variações na rede neural com o intuito de controlar esse comportamento de sincronização anômala para baixo acoplamento e suprimir a não-estacionariedade. Algo importante a ser mencionado é que com exceção do método de desativar neurônios da rede o qual será apresentado posteriormente (que anula a dinâmica do neurônio), os demais métodos não alteram drasticamente a dinâmica do neurônio, isto é, alteram a rede sem que o comportamento de *burst* dos neurônios seja perdido.

6.1 Alteração na Topologia da rede

O primeiro tipo de alteração realizada na rede é de modificar a topologia da mesma, baseando-se em [34]. Um dos cenários possíveis é quando ocorre a falência de neurônios da rede, algo semelhante ao que acontece no mal de Alzheimer, demência a qual é classificada como transtorno neurodegenerativo que ataca com mais frequência os neurônios das áreas responsáveis pela memória. Outra alteração que é feita é o de aplicar variações diretamente na matriz de adjacência, mantendo os neurônios da rede, porém, removendo as conexões entre os mesmos. Uma representação das modificações da topologia da rede pode ser vista na Fig. 6.1 a) e Fig. 6.1 b) referentes a morte de neurônios e remoção de conexões, respectivamente.

6.1.1 Morte de neurônios

No caso do mal de Alzheimer as perdas neuronais não acontecem de forma homogênea, logo, escolhe-se para fazer a eliminação neurônios aleatórios da rede. Computacionalmente, a falência do j -ésimo neurônio (que foi sorteado) se dá fazendo com que todas as variáveis referentes ao mesmo se igualem a zero, isto é fazendo-se:

$$V(j,*) = 0, \quad I_d^{(j,*)} = 0, \quad I_r^{(j,*)} = 0, \quad I_{sd}^{(j,*)} = 0, \quad I_{sr}^{(j,*)} = 0, \quad I_{vaz}^{(j,*)} = 0, \quad r^{(j,*)} = 0,$$

onde o asterisco (*) representa a falência do neurônio escolhido, ou seja, os neurônios mortos ainda fazem parte da rede, porém, não apresentam mais dinâmica, para esses casos, não faz-se a associação do potencial da membrana com uma fase geométrica, consequentemente neurônios mortos não são levados em consideração no cálculo do parâmetro de ordem, logo o

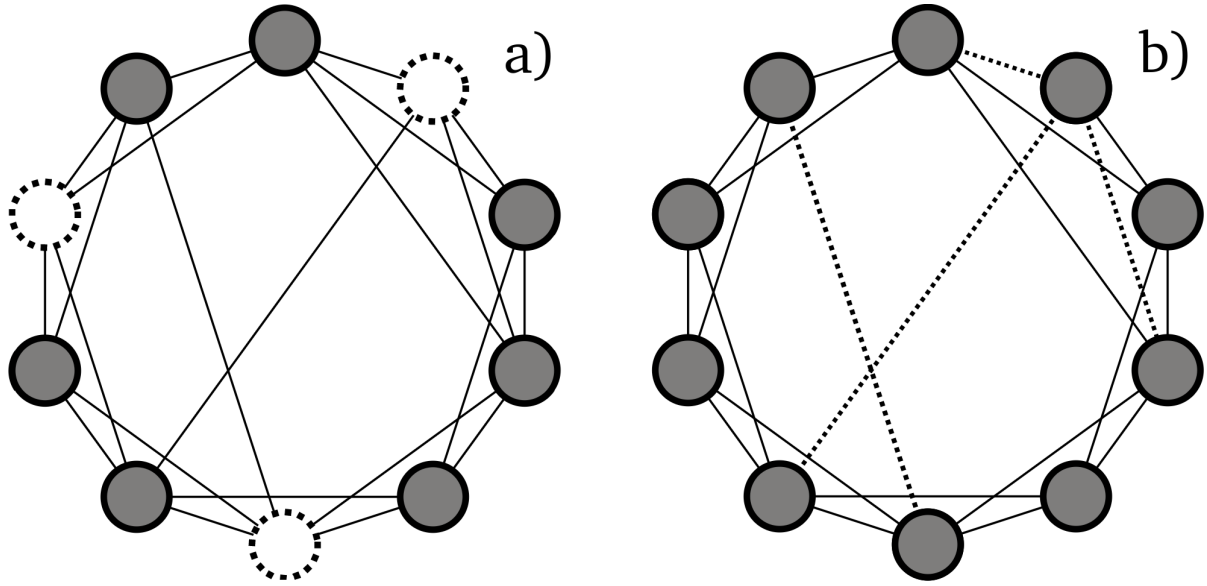


Figura 6.1: Referente aos dois métodos de alteração da topologia da rede, em a) tem-se a desativação aleatória de neurônios da rede e b) a remoção aleatória de conexões.

módulo de $R(t)$ fica

$$R(t) = \left| \frac{1}{N - N^*} \sum_{j=1, \text{vivo}}^N e^{i\theta^{(j)}(t)} \right|, \quad (6.1)$$

onde N^* é o número de neurônios mortos na rede.

Na Fig. 6.2 tem-se o parâmetro de ordem médio em função do parâmetro de acoplamento da rede para diferentes porcentagens de neurônios mortos, para a Fig. 6.2 a) 0% (sem mortes), b) 10%, c) 20%, d) 30%, e) 40%, f) 50%. Com metade da rede desativada, o parâmetro de ordem já não apresenta mais nenhum sinal de sincronização aparente. Verifica-se que para porcentagens maiores, ou seja, acima de 50%, nada muito diferente acontece, logo, os resultados para tais porcentagens foram omitidos.

6.1.2 Remoção de conexões

A remoção das conexões é computacionalmente mais fácil de ser feita, pois, no caso das mortes, precisa-se impor a condição da dinâmica dos neurônios mortos em cada *step* de integração, e nesse caso, ao remover as conexões a única coisa que é feita é zerar aleatoriamente os elementos da matriz de adjacência apresentados no Capítulo 3, e isso é feito uma vez apenas, ou seja, praticamente é feita uma substituição na matriz de adjacência usada no programa. Uma ideia do procedimento pode ser vista nas matrizes seguintes. À esquerda temos um exemplo de matriz de adjacência utilizado em uma rede com 10 neurônios, e, à direita a mesma matriz de adjacência com as conexões que foram aleatoriamente removidas entre neurônios em vermelho.

$$\begin{pmatrix} 0 & 1 & 1 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 1 & 1 \\ 1 & 0 & 1 & 1 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 1 \\ 1 & 1 & 0 & 1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 1 & 0 & 1 & 1 & 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 1 & 0 & 1 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 0 & 1 & 1 & 0 & 1 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 & 1 & 1 & 0 & 1 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 1 & 0 & 1 & 1 \\ 1 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 1 & 1 & 0 & 1 \\ 1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 1 & 0 \end{pmatrix} \Rightarrow \begin{pmatrix} 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 1 & 1 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 1 \\ 1 & 1 & 0 & 1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 1 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 1 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 0 & 1 & 1 & 0 & 1 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 & 1 & 1 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 1 & 0 & 1 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 1 & 1 & 0 \end{pmatrix}$$

A Fig. 6.3, semelhante a Fig. 6.2, mostra o parâmetro de ordem médio em função do parâmetro de acoplamento para números diferentes de conexões removidas onde Fig. 6.3 a) 0% (sem remoção de conexões), b) 10%, c) 20%, d) 30%, e) 40%, f) 50%. Em ambos os casos, tanto na morte de neurônios quanto na remoção de conexões o máximo local desaparece mas a “lesão” que é feita na rede é tão grande que afeta a sincronização para um parâmetro de acoplamento maior que o acoplamento crítico.

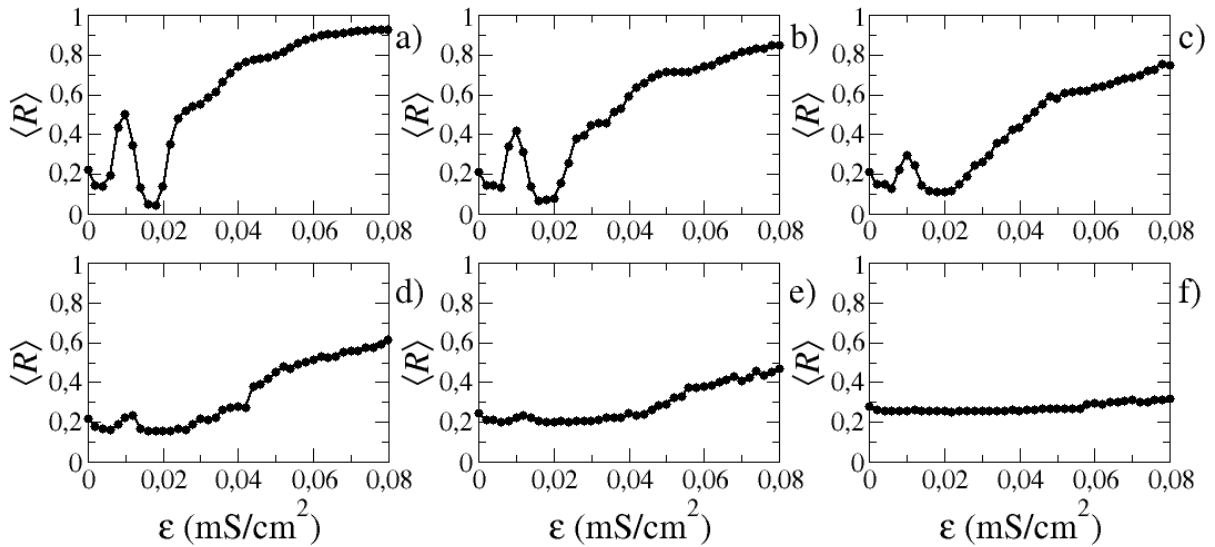


Figura 6.2: Parâmetro de ordem médio em função do acoplamento entre os neurônios para uma porcentagem de neurônios desativados igual a: a) 0% (sem mortes), b) 10%, c) 20%, d) 30%, e) 40%, f) 50%.

6.2 Estímulo externo

Outra proposta a ser feita é por meio da adição de um estímulo externo aos neurônios da rede diretamente adicionando um termo de corrente específica $\xi(t)$ na Eq. (4.1), pois existe um procedimento chamado *deep brain stimulation* [35, 36], onde, cirurgicamente, é feito o implante de uma sonda programada para emitir pequenos pulsos elétricos com o intuito de tratar uma série de sintomas neurológicos incapacitantes. Os mais comuns são os sintomas do Mal de Parkinson, como tremor involuntário, rigidez, movimentos mais lentos que o normal e

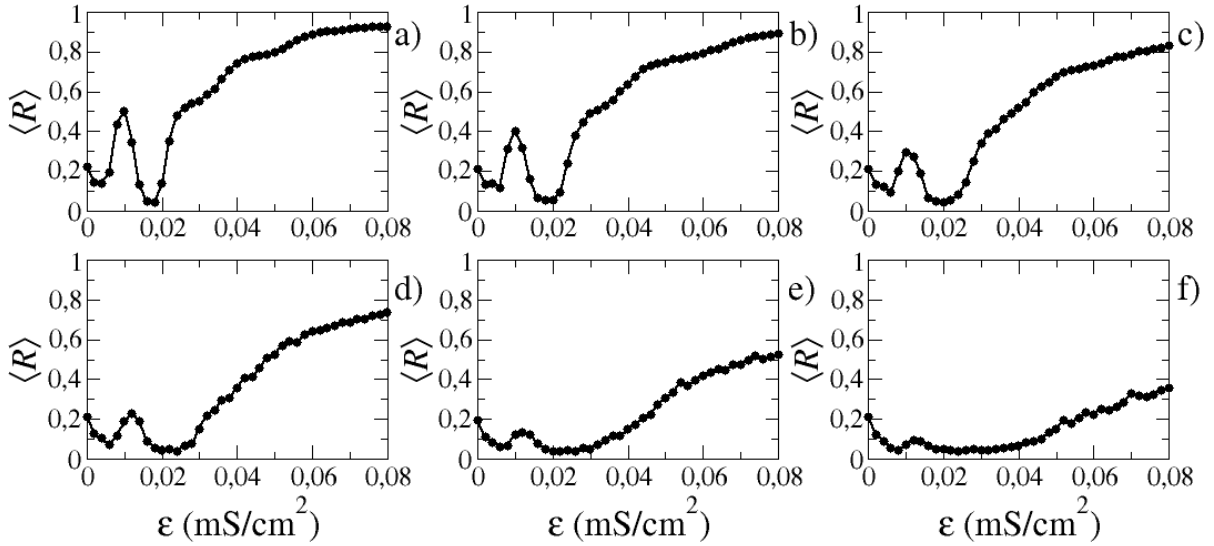


Figura 6.3: Parâmetro de ordem médio em função do acoplamento entre os neurônios para uma porcentagem de conexões removidas igual a: a) 0% (sem remoção), b) 10%, c) 20%, d) 30%, e) 40%, f) 50%.

problemas ao caminhar. Esse procedimento é feito para pacientes em uma fase avançada, na qual os medicamentos já não fazem mais efeito.

Pensando nisso faz-se o estímulo de duas formas diferentes, primeiro com uma corrente constante, que é mais simples, computacionalmente falando e em seguida, faz-se algo um pouco mais realístico com o procedimento citado anteriormente.

6.2.1 Corrente constante

Esse procedimento é computacionalmente simples, pois basta fazer a adição da corrente à equação de capacitância (Eq. (4.1)) para todos os neurônios da rede, ou seja:

$$\xi(t) = \xi_0, \quad (6.2)$$

onde ξ_0 é medido em $\mu\text{A}/\text{cm}^2$. Na Fig. 6.4 mostra-se o parâmetro de ordem médio em função do parâmetro de acoplamento para diferentes magnitudes de corrente ξ_0 aplicada a todos os neurônios da rede, para a) $\xi_0 = 0,00$ (sem aplicação), b) $\xi_0 = 0,01$, c) $\xi_0 = 0,02$, d) $\xi_0 = 0,03$, e) $\xi_0 = 0,04$, f) $\xi_0 = 0,05$. Nota-se que quando a magnitude da corrente aplicada aumenta, a transição de não-sincronizado para sincronizado ocorre de forma suave, sem o máximo local existente que aparece no caso sem a aplicação. Logo, tem-se algo semelhante à transição de fase (não-sincronizado para sincronizado) que ocorre para osciladores de Kuramoto acoplados [10]. Porém, diferente dos osciladores de Kuramoto, a sincronização na rede de fato não é completa, isto é $V^{(1)} = V^{(2)} = \dots = V^{(N)}$, o que ocorre é uma sincronização de fase geralmente mais comum em redes neurais [13] pois tem-se $t_k^{(1)} \approx t_k^{(2)} \approx \dots \approx t_k^{(N)}$, onde $t_k^{(i)}$ é o tempo que ocorre o k -ésimo *burst* para o i -ésimo neurônio.

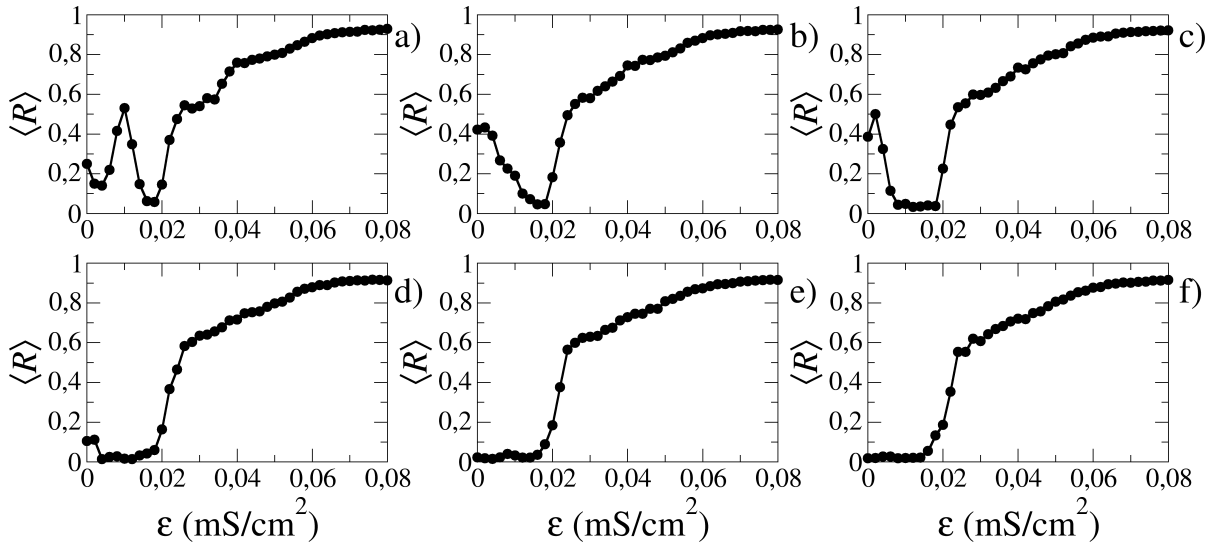


Figura 6.4: Gráfico referente a corrente constante aplicada ξ_0 aos neurônios da rede. a) $\xi_0 = 0,00$ (sem aplicação de corrente constante), b) $\xi_0 = 0,01$, c) $\xi_0 = 0,02$, d) $\xi_0 = 0,03$, e) $\xi_0 = 0,04$, f) $\xi_0 = 0,05$.

6.2.2 Corrente pulsada

Nesse caso adiciona-se uma corrente pulsada do tipo liga-desliga aos neurônios da rede de maneira semelhante ao *deep brain stimulation*, ou seja:

$$\xi(t) = \frac{\xi_0}{2} + \sum_{n=1,3,\dots}^{\infty} \frac{2\xi_0}{n\pi} \sin(n\pi vt), \quad (6.3)$$

onde ξ_0 é a magnitude do pulso, n é um número inteiro ímpar, v é a frequência em que ocorre o liga-desliga. Na Fig. 6.5 tem-se a evolução da série referente a Eq. (6.3) para os primeiros 30 mil termos. Computacionalmente falando, no programa utiliza-se de um *seno* auxiliar onde é feita o seguinte algoritmo:

1. Se $\sin(\pi vt) > 0$ soma-se ξ_0 à Eq. (4.1).
2. Se $\sin(\pi vt) = 0$ soma-se $\xi_0/2$ à Eq. (4.1).
3. Se $\sin(\pi vt) < 0$ utiliza-se a equação original.

É mais fácil utilizar esse algoritmo do que um número grande de termos da Eq. (6.3), porém pelo fato de impor uma condição no programa (ou seja, fazer uma pergunta a cada tempo) isso tem um pequeno custo computacional.

Na Fig. 6.6 mostra-se o parâmetro de ordem médio em função do parâmetro de acoplamento em a) sem estímulo algum ou seja $\xi_0 = 0,0 \mu\text{A}/\text{cm}^2$, b) $\xi_0 = 0,1 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ e $v = 5$ Hz onde ocorre um aumento da sincronização para $0,01 < \epsilon < 0,03$, c) $\xi_0 = 0,1 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ e $v = 140$ Hz onde a sincronização anômala é totalmente controlada, pois o máximo local desaparece sem alterar o estado de sincronização para acoplamento forte, e novamente a transição entre não-sincronizado para sincronizado ocorre suavemente.

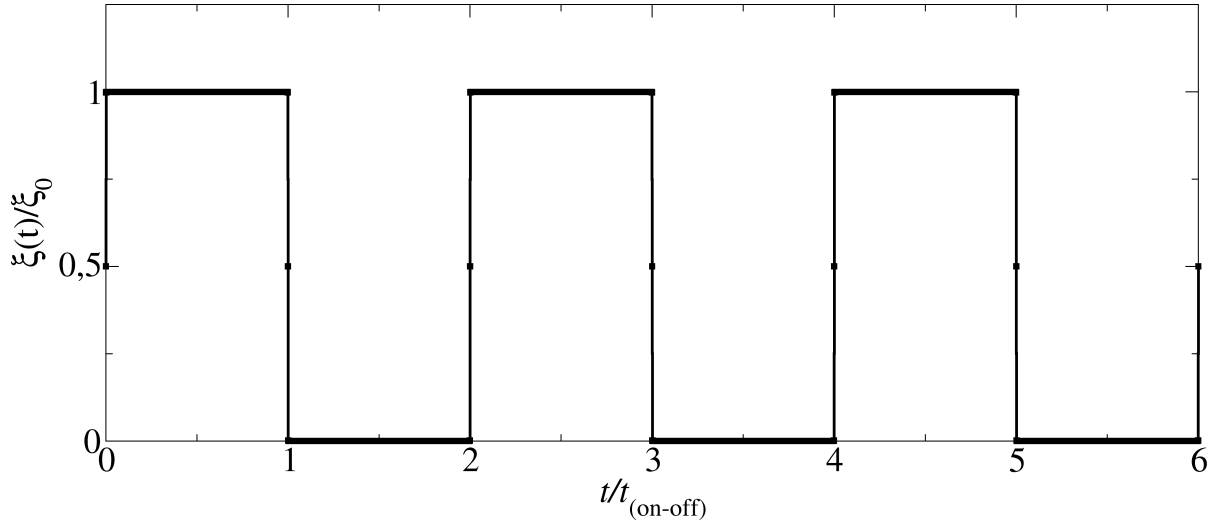


Figura 6.5: Gráfico referente a corrente externa pulsada aplicada aos neurônios da rede (Eq. (6.3)) para os primeiros 30 mil termos, onde ξ_0 trata-se da magnitude do sinal e $t_{(on/off)} = (1/v)$ é o período de “liga-desliga”.

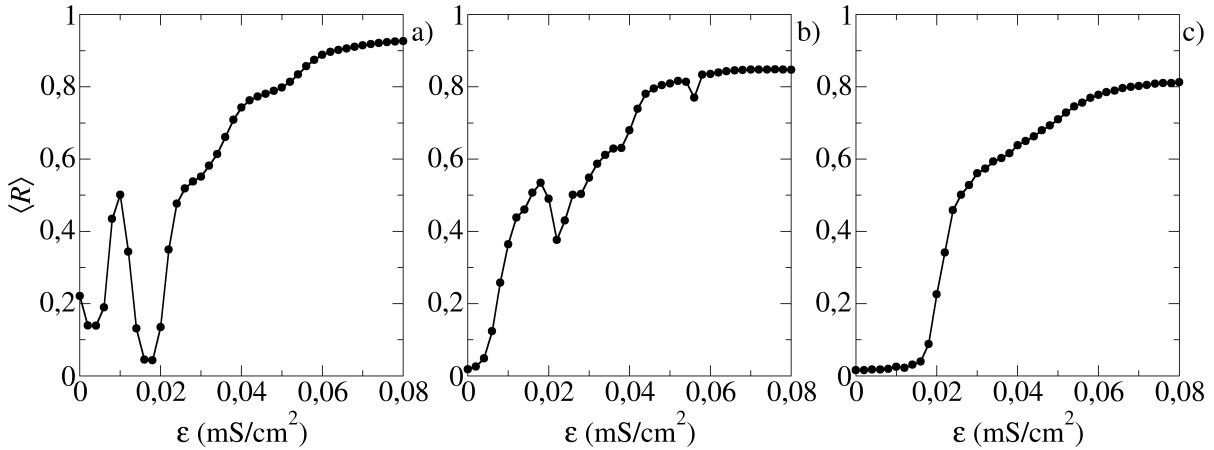


Figura 6.6: Parâmetro de ordem médio em função do acoplamento entre os neurônios para a) $\xi_0 = 0,0 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ (sem estímulo), b) $\xi_0 = 0,1$ e $v = 5$ Hz, c) $\xi_0 = 0,1 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ e $v = 140$ Hz.

6.3 Perturbação na Condutância

Como mencionado no Capítulo 2, a variação do potencial na membrana se dá pelas trocas iônicas dos meios intracelular e extracelular que permeiam a membrana por meio de canais iônicos seletivos a cada íon. Verifica-se na literatura a existência de doenças relacionadas diretamente com canais iônicos [37, 38]. Partindo dessas ideias, a próxima proposta é a de alterar parâmetros biológicos referentes ao modelo em questão. Sabe-se que a corrente de vazamento I_{vaz} é a responsável pelos canais iônicos que não possuem portas (*non-gated channels*), além disso na Tabela 2.2 é visto que a corrente de vazamento é a que possui a menor condutância máxima em relação as demais. Aplica-se uma perturbação na condutância máxima de vazamento \bar{g}_{vaz} com o objetivo de simular uma deficiência nos seus respectivos canais, isto é:

$$I_{\text{vaz}}^{(i)} = \bar{g}_{\text{vaz}}(V^{(i)} - E_{\text{vaz}}) \rightarrow (\bar{g}_{\text{vaz}} - \lambda_{\text{vaz}})(V^{(i)} - E_{\text{vaz}}), \quad (6.4)$$

onde λ_{vaz} é um parâmetro positivo de perturbação medido em mS/cm^2 . Basicamente, o que acontece ao fazer o uso desse parâmetro é a diminuição da contribuição da corrente de vazamento ao modelo.

A Fig. 6.7 é referente ao parâmetro de ordem médio em função do parâmetro de acoplamento entre os neurônios para, a) $\lambda_{vaz} = 0,000$ (sem perturbação), b) $\lambda_{vaz} = 0,002$, c) $\lambda_{vaz} = 0,004$, d) $\lambda_{vaz} = 0,006$. Ela mostra que a sincronização anômala é controlada quando a contribuição da corrente de vazamento é reduzida em apenas 6%.

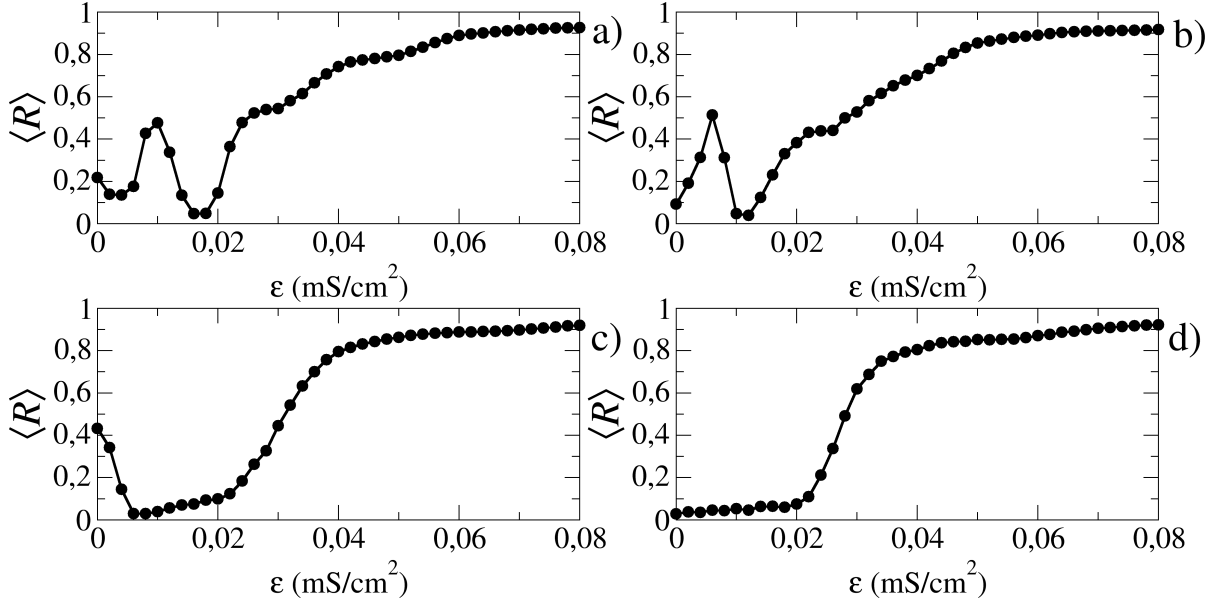


Figura 6.7: Parâmetro de ordem médio em função do acoplamento entre os neurônios para a) $\lambda_{vaz} = 0,000$ (sem perturbação), b) $\lambda_{vaz} = 0,002$, c) $\lambda_{vaz} = 0,004$ d) $\lambda_{vaz} = 0,006$.

6.4 Temperatura Alterada

Uma das vantagens do modelo de neurônio introduzido no Capítulo 2 é que a dinâmica do mesmo varia de acordo com a temperatura T , como pode ser visto na Fig. 2.6. Existem estudos que mostram a existência de um tipo específico de epilepsia chamada de *hot-water epilepsy*, a qual trata-se de uma série de eventos de convulsões originados pelo aumento da temperatura no cérebro devido ao contato da cabeça do paciente com água quente [39, 40]. Sabe-se que convulsões estão relacionadas, às vezes, com algum tipo de sincronização anômala na rede [6]. Assim com essas ideias a próxima proposta é fazer alterações na temperatura da rede. A Fig. 6.8 apresenta o ordem médio em função do acoplamento entre os neurônios para três diferentes valores de temperatura, a) $T = 38,0^\circ C$ (temperatura padrão), b) $T = 37,5^\circ C$, c) $T = 37,0^\circ C$. Observa-se que, ao reduzir a temperatura da rede, pode-se controlar a sincronização anômala de uma forma semelhante aos demais outros casos.

6.5 Supressão da não-estacionariedade

A sincronização anômala que existe na rede em questão pode estar relacionada com a não-estacionariedade do tipo *two-states* apresentada no Capítulo anterior, portanto, faz-se o estudo

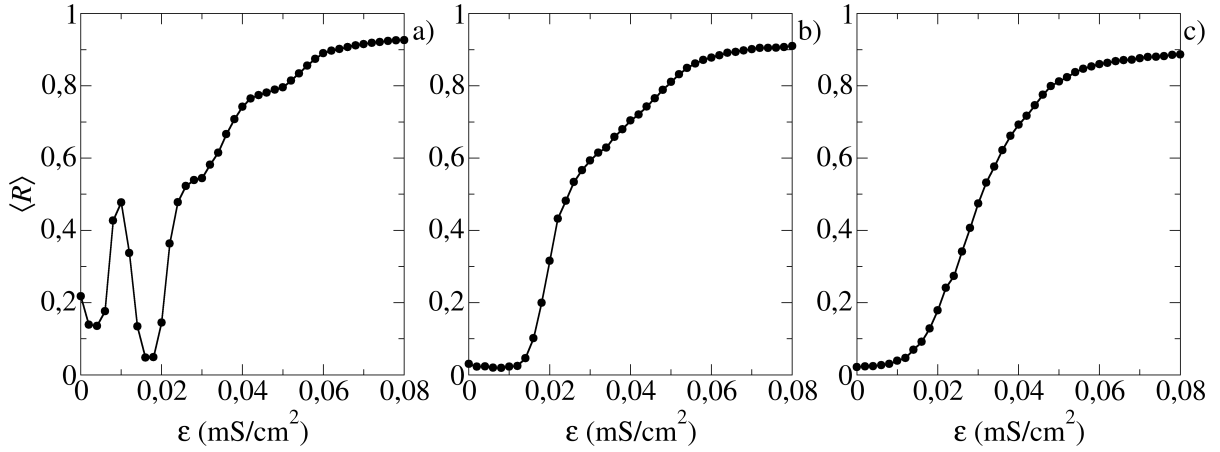


Figura 6.8: Parâmetro de ordem médio em função do acoplamento entre os neurônios para diferentes valores de temperatura. a) $T = 38,0^\circ\text{C}$ (temperatura padrão), b) $T = 37,5^\circ\text{C}$, c) $T = 37,0^\circ\text{C}$.

do determinismo na região de sincronização anômala quando aplicado três dos métodos de controle independentes apresentados nas seções anteriores, são eles:

1. Estímulo externo pulsado dado pela Eq. (6.3) para $\xi_0 = 0,1 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ e $v = 150 \text{ Hz}$.
2. Perturbação na corrente de vazamento I_{vaz} equivalente a 6% da corrente, isto é, $\lambda_{\text{vaz}} = 0,006 \mu\text{S}/\text{cm}^2$.
3. Temperatura fixa em 37°C .

As Figs 6.9, 6.10 e 6.11 são referentes à aplicação do determinismo ao campo médio para os respectivos métodos de controle. Semelhante à Fig. 5.7, onde, à esquerda, tem-se os determinismos dos campos médios para diferentes valores de acoplamento, e à direita tem-se os respectivos histogramas, onde utilizou-se em a1) e a2) $\epsilon = 0,001$; b1) e b2) $\epsilon = 0,007$ (logo antes do máximo local); c1) e c2) $\epsilon = 0,010$ (ponto de máximo local); d1) e d2) $\epsilon = 0,013$ (ponto depois do máximo local); e1) e e2) $\epsilon = 0,018$ (ponto de mínimo local). Notavelmente, em todos os três métodos de controle utilizados nessa seção, os estados não-estacionários são suprimidos juntos com a sincronização anômala. A série temporal do determinismo para esses casos $\Delta(t)$ para todo o regime de acoplamento fraco claramente oscila em torno de um valor médio, como esperado para um estado estacionário e os histogramas à direita corroboram com essa afirmação.

A rigor não se sabe o porque desses métodos de controle conseguirem suprimir a sincronização anômala dessa forma. Acredita-se que algo que pode estar relacionado é com o comportamento individual de cada neurônio. Para ver isso, define-se por *Inter-Burst-Intervals* (IBI) o intervalo entre os *bursts* de um neurônio, diferente do que foi feito no Capítulo 2 com os *Inter-Spike-Intervals* (ISI), a sutil diferença pode ser vista na Fig. 6.12, onde o *Inter-Burst-Intervals* é o tempo entre pontos azuis, e o *Inter-Spike-Intervals* o tempo entre pontos vermelhos. Primeiramente para o caso padrão, isto é, sem nenhum método de controle aplicado onde se tem sincronização anômala, o neurônio isolado, possui apenas 2 valores possíveis para IBI e ocorrem curiosamente de forma alternada, ou seja, sendo t_k o tempo em que ocorre o k -ésimo *burst*, $t_k = t_1$, $t_{k+1} = t_2$, $t_{k+2} = t_1$, $t_{k+3} = t_2$ e assim por diante.

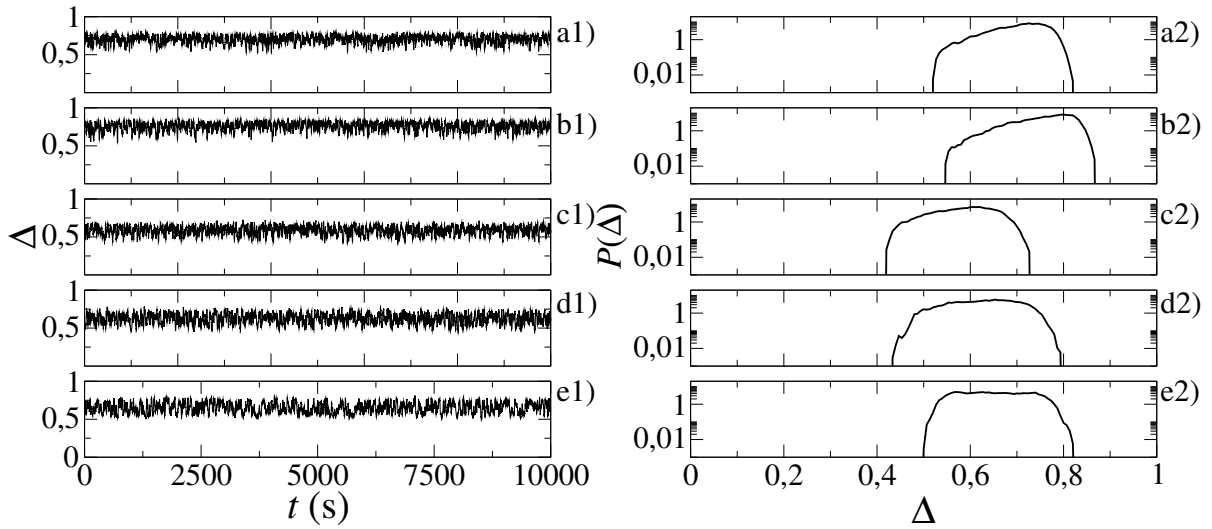


Figura 6.9: A esquerda o determinismo calculado em 10000 s em função do tempo para uma rede a qual sofre a aplicação de um estímulo externo pulsado Eq. (6.3) para $\xi_0 = 0,1 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ e $v = 150 \text{ Hz}$, onde varia-se o acoplamento entre os neurônios e a direita seu respectivo histograma, onde: a1) e a2) $\varepsilon = 0,001$; b1) e b2) $\varepsilon = 0,007$ (logo antes do máximo local); c1) e c2) $\varepsilon = 0,01$ (ponto de máximo local); d1) e d2) $\varepsilon = 0,013$ (ponto depois do máximo local); e1) e e2) $\varepsilon = 0,018$ (ponto de mínimo local).

Com essa definição, obtém-se um diagrama de bifurcação do *Inter-Burst-Intervals* para um neurônio isolado da rede, em função das variáveis em que são feitos os métodos de controle. Na Fig. 6.13 a) tem-se o diagrama de bifurcação dos IBI em função de ξ_0 , onde ξ_0 é a magnitude de uma corrente externa constante aplicada à toda a rede. Nota-se que para baixa magnitude, $\xi_0 < 0,005$ o neurônio possui dois valores de IBI. Para $\xi_0 \approx 0,01$ o mesmo possui três períodos, e conforme ocorre o aumento da magnitude da corrente aplicada, aumenta-se a variabilidade dos IBI. Na Fig. 6.13 b) tem-se o diagrama de bifurcação dos IBI em função da frequência v para um neurônio isolado que sofre a aplicação de uma corrente externa pulsada (Eq. (6.3)) para uma amplitude fixa em $\xi_0 = 0,1 \mu\text{A}/\text{cm}^2$. Semelhante ao caso anterior também possui alta variabilidade de IBI.

Na Fig. 6.14 a) tem-se o diagrama de bifurcação dos IBI em função do parâmetro de perturbação λ_{vaz} , para $\lambda_{vaz} < 0,004$ o neurônio apresenta dois IBI, para $0,004 < \lambda_{vaz} \approx 0,0055$ o neurônio é periódico, entretanto quando λ_{vaz} atinge um certo valor próximo de 0,006 a variabilidade de IBI aumenta. A Fig. 6.14 b) apresenta o diagrama de bifurcação dos IBI em função da temperatura T , onde para baixa temperatura $T < 37,5^\circ\text{C}$ tem-se alta variabilidade de IBI, e para $T > 37,5$ a variabilidade diminui gradualmente.

Nota-se que nos casos em que a sincronização anômala é controlada (suprimida), são eles: $\xi_0 > 0,03$ para corrente constante; $v = 150 \text{ Hz}$, para corrente pulsada com $\xi_0 = 0,1$ fixo; $\lambda_{vaz} = 0,006$ para a perturbação na condutância; e $T \leq 37,5$ para a redução da temperatura, em todos esses quatro casos o número de IBI que o neurônio “atinge” é maior. Portanto, diferente dos métodos da alteração da topologia que foram apresentados no início do Capítulo, para que o método de controle seja bem sucedido, basta o mesmo ser capaz de aumentar a variabilidade de IBI de um neurônio isolado.

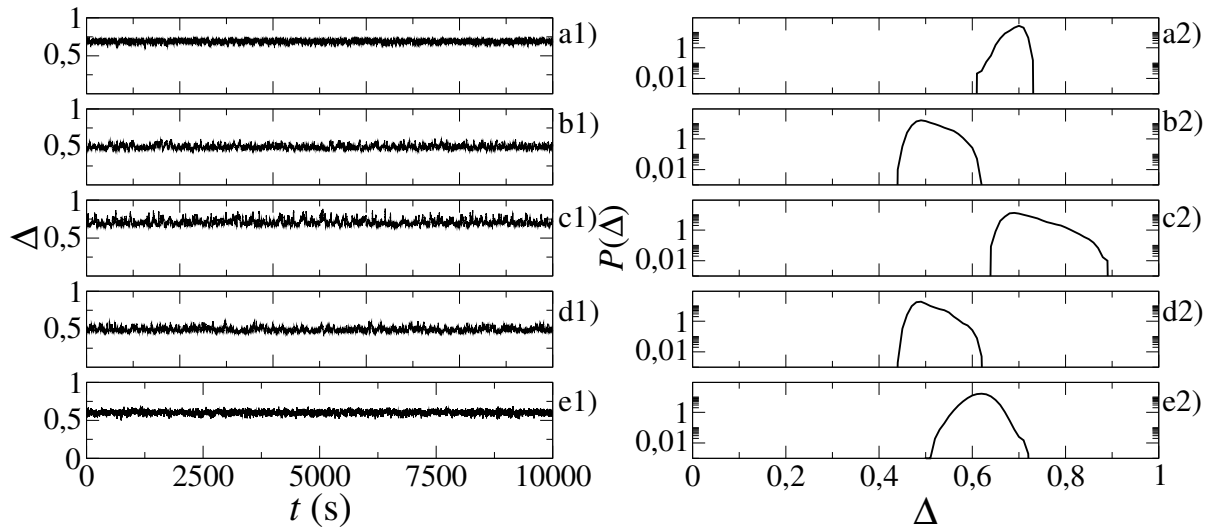


Figura 6.10: A esquerda o determinismo calculado em 10000 s em função do tempo para uma rede a qual sofre uma espécie de “perturbação” na corrente de vazamento I_{vaz} onde subtrai-se da condutividade máxima de vazamento (\bar{g}_{vaz}) um $\lambda_{vaz} = 0,006 \mu S/cm^2$ nos canais iônicos, onde varia-se o acoplamento entre os neurônios e a direita seu respectivo histograma, onde: a1) e a2) $\epsilon = 0,001$; b1) e b2) $\epsilon = 0,007$ (logo antes do máximo local); c1) e c2) $\epsilon = 0,010$ (ponto de máximo local); d1) e d2) $\epsilon = 0,013$ (ponto depois do máximo local); e1) e e2) $\epsilon = 0,018$ (ponto de mínimo local).

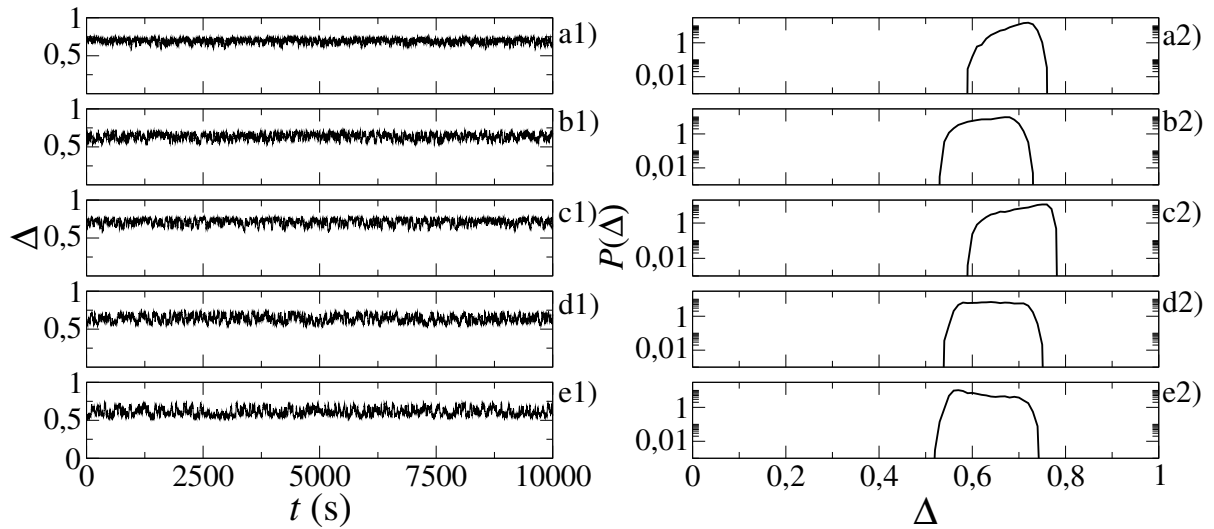


Figura 6.11: A esquerda o determinismo calculado em 10000 s em função do tempo para uma rede a qual tem uma temperatura mais baixa que a padrão, $T = 37^\circ C$, onde varia-se o acoplamento entre os neurônios e a direita seu respectivo histograma, onde: a1) e a2) $\epsilon = 0,001$; b1) e b2) $\epsilon = 0,007$ (logo antes do máximo local); c1) e c2) $\epsilon = 0,010$ (ponto de máximo local); d1) e d2) $\epsilon = 0,013$ (ponto depois do máximo local); e1) e e2) $\epsilon = 0,018$ (ponto de mínimo local).

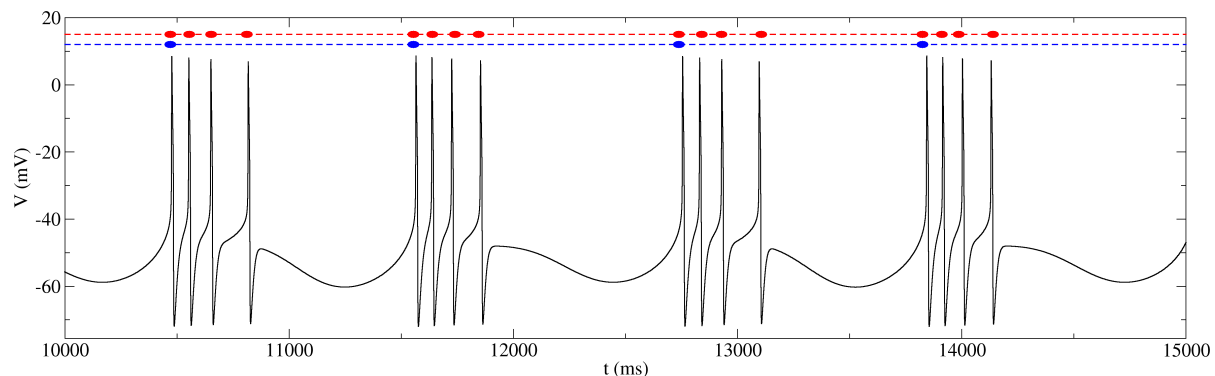


Figura 6.12: Representação dos tempos em que ocorrem *spikes* (pontos vermelhos) e *burst* (pontos azuis) para um neurônio em condições “padrões”, ou seja, sem nenhum método de controle aplicado e com $T = 38^\circ$. O intervalo entre *spikes* (ISI), retrata o tempo entre cada ponto vermelho, já o intervalo entre *bursts* (IBI) o tempo entre cada ponto azul.

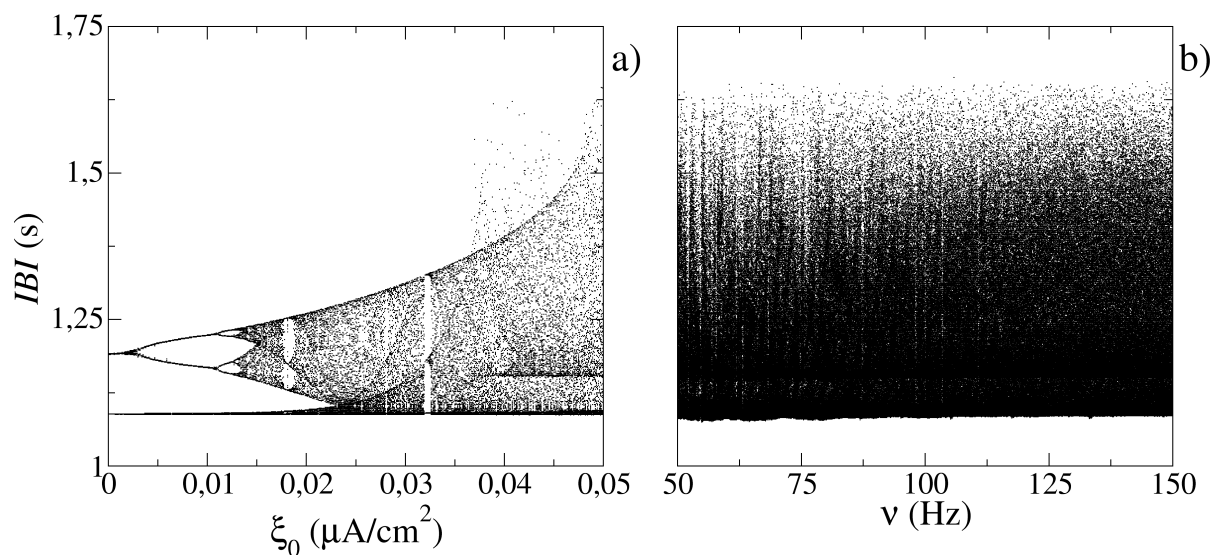


Figura 6.13: Diagramas de bifurcação referentes aos Inter-Burst-Intervals: a) em função da magnitude de um estímulo externo constante aplicado a um neurônio isolado, b) para uma corrente externa pulsada (Eq. (6.3)) com $\xi_0 = 0,1$ em função da frequência ν aplicada a um neurônio isolado.

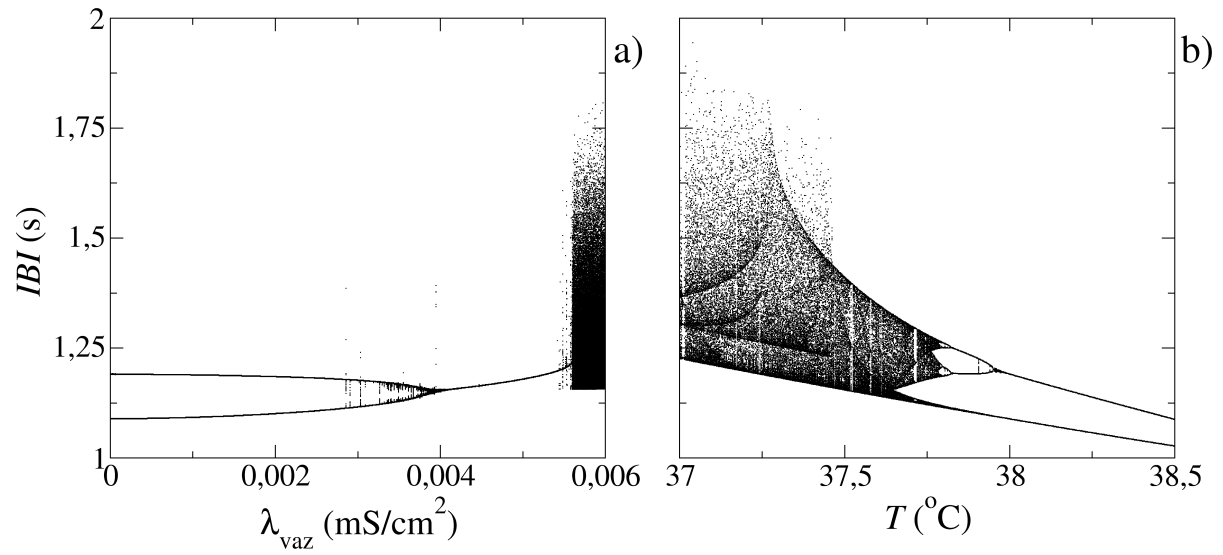


Figura 6.14: Diagramas de bifurcação referentes aos Inter-Burst-Intervals: a) em função do parâmetro de perturbação da corrente de vazamento λ_{vaz} para um neurônio isolado, e b) em função da temperatura T do neurônio.

Capítulo 7

Considerações finais

Ao longo desse trabalho foi feita a apresentação de um modelo matemático que procura representar a dinâmica de um neurônio biológico, o modelo de Huber-Braun, onde faz-se o uso de redes neurais para acoplar cerca de 2000 neurônios em uma rede cuja topologia tem propriedades caracterizadas pelo pequeno-mundo, com o objetivo de estudar a sincronização da mesma. Utilizando um quantificador de sincronização de fase usado na literatura chamado de parâmetro de ordem de Kuramoto mostra-se que a rede apresenta um comportamento de sincronização anômala para baixo acoplamento, isto é, um máximo local antes do acoplamento crítico. Utilizando uma ferramenta de recorrência, o determinismo aplicado ao campo médio da rede, pode-se diagnosticar estados não-estacionários nas regiões de sincronização anômala.

Como já mencionado, a sincronização anômala está relacionada com doenças e neuropatias, pensando nisso, faz-se de diversas maneiras variações na rede neural com o objetivo de controlar a sincronização da rede, ou seja, faz-se variações na rede, pequenas o suficiente para não alterar a dinâmica de *burst* do neurônio, com o intuito de reduzir ao máximo a sincronização antes do acoplamento crítico (no caso o máximo local), sem alterar os estados assintóticos de sincronização para acoplamento maior que o acoplamento crítico.

Dos métodos apresentados, a alteração da topologia da rede mostrou-se menos eficaz tanto na morte de neurônios quanto na remoção das conexões, pois mesmo que reduzissem o máximo local de sincronização, o preço a se pagar era maior pois os estados de sincronização para altos valores de acoplamento também eram perdidos.

Os demais métodos, isto é, a aplicação de um estímulo externo (tanto constante quanto pulsado), a perturbação de parâmetro biológicos do sistema (perturbação na condutividade máxima da corrente de vazamento) e a alteração na temperatura dos neurônios da rede se mostraram eficazes o suficiente para desaparecer com o máximo local sem provocar efeitos colaterais na rede, ou seja, sem alterar a sincronização para acoplamento forte.

Ao utilizar o estímulo externo pulsado notou-se que, para frequências baixas, no caso $\nu = 5$ Hz, ocorre um aumento na sincronização antes do acoplamento crítico. Para uma frequência alta, de $\nu = 150$ Hz, suprime-se totalmente a sincronização anômala, isso corrobora com o que é observado experimentalmente com o *deep brain stimulation* pois, para baixas frequências, é visto que, às vezes, ocorre uma amplificação dos sintomas da doença [41]. Por isso, é mais frequente encontrar estudos onde o estímulo é bem sucedido com frequências entre 150 Hz a 200 Hz.

No fim do Capítulo 6 mostrou-se uma hipótese da razão dos métodos de controle bem sucedidos funcionarem, trata-se de uma correlação entre a a dinâmica individual do neurônio com a sincronização anômala. Pois a sincronização anômala é suprimida quando o método

em questão aumenta a variabilidade do neurônio. Isso se assemelha ao que é visto nos dados de eletrocardiograma onde mostra-se que um coração que apresenta um grau maior de variabilidade de intervalos RR , ou seja, um coração com uma frequência cardíaca que consiga se adaptar melhor, é considerado um coração mais saudável [42].

Não pode-se afirmar que isso ocorre para todos os modelos de neurônio encontrados na literatura, muito menos para todas as topologias. Mas pode-se afirmar de fato que existe uma correlação entre o comportamento individual do neurônio com a “facilidade”(ou não) de atingir a sincronização da rede.

Já no caso dos estados não-estacionários encontrados na região de sincronização anômala da rede, acredita-se que se dão pelo fato de estarem correlacionados com uma fraca sincronização ($\langle R \rangle \approx 0,5$), onde o determinismo sugere um cenário de intermitência do tipo *two-states* [43] devido a parte da rede estar no estado de sincronização e parte fora dele, essa intermitência faz com que pequenas alterações no acoplamento dos neurônios varie drasticamente a dinâmica macroscópica da rede. Quando a sincronização anômala é controlada, há implicações diretas na atenuação da não-estacionariedade.

Os resultados obtidos nessa dissertação de mestrados foram publicados na revista *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications* sob o título *Suppression of anomalous synchronization and nonstationary behavior of neural network under small-world topology*. [15]



Suppression of anomalous synchronization and nonstationary behavior of neural network under small-world topology



B.R.R. Boaretto^a, R.C. Budzinski^a, T.L. Prado^b, J. Kurths^{c,d}, S.R. Lopes^{a,c,d,*}

^a Departamento de Física, Universidade Federal do Paraná, 81531-980 Curitiba, PR, Brazil

^b Instituto de Engenharia, Ciência e Tecnologia, Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri, 39440-000, Janaúba, MG, Brazil

^c Department of Physics, Humboldt University Berlin, 12489 Berlin, Germany

^d Potsdam Institute for Climate Impact Research-Telegraphenberg A 31, 14473 Potsdam, Germany

HIGHLIGHTS

- A Hodgkin–Huxley like network of thermally sensitive neurons is studied.
- Suppression of anomalous synchronization and nonstationary behavior are obtained.
- Experimental protocols to suppress anomalous synchronization are considered.
- Order parameter and recurrence quantification analysis are employed.

ARTICLE INFO

Article history:

Received 12 October 2017

Received in revised form 7 December 2017

Available online 11 December 2017

Keywords:

Neural network

Nonstationary behavior

Hodgkin–Huxley equations

ABSTRACT

It is known that neural networks under small-world topology can present anomalous synchronization and nonstationary behavior for weak coupling regimes. Here, we propose methods to suppress the anomalous synchronization and also to diminish the nonstationary behavior occurring in weakly coupled neural network under small-world topology. We consider a network of 2000 thermally sensitive identical neurons, based on the model of Hodgkin–Huxley in a small-world topology, with the probability of adding non local connection equal to $p = 0.001$. Based on experimental protocols to suppress anomalous synchronization, as well as nonstationary behavior of the neural network dynamics, we make use of (i) external stimulus (pulsed current); (ii) biologic parameters changing (neuron membrane conductance changes); and (iii) body temperature changes. Quantification analysis to evaluate phase synchronization makes use of the Kuramoto's order parameter, while recurrence quantification analysis, particularly the determinism, computed over the easily accessible mean field of network, the local field potential (LFP), is used to evaluate nonstationary states. We show that the methods proposed can control the anomalous synchronization and nonstationarity occurring for weak coupling parameter without any effect on the individual neuron dynamics, neither in the expected asymptotic synchronized states occurring for large values of the coupling parameter.

© 2017 Elsevier B.V. All rights reserved.

* Corresponding author at: Departamento de Física, Universidade Federal do Paraná, 81531-980 Curitiba, PR, Brazil.

E-mail address: lopes@fisica.ufpr.br (S.R. Lopes).

Algumas propostas para trabalhos futuros:

1. Estudar se existe algum outro modelo que apresenta sincronização anômala, e se apresenta, pode-se controlar essa sincronização da mesma forma.
2. Estudar se a transição de não-sincronização para sincronização está relacionada a estados de não-estacionariedade.
3. Verificar se o mesmo ocorre para outras topologias de conexão como livre de escala ou aleatória.
4. Nesse trabalho utilizou-se apenas neurônios excitatórios, sabe-se que em torno de 20% dos neurônios do cérebro apresentam comportamento inibitório. Pode-se estudar a mesma rede com parte dos neurônios inibitórios apresenta sincronização.

Referências Bibliográficas

- [1] E. R. Kandel, J. H. Schwartz, T. M. Jessell, S. A. Siegelbaum, A. J. Hudspeth, et al. *Principles of neural science*, volume 4. McGraw-hill New York, 2000.
- [2] G. B. Ermentrout and D. H. Terman. *Mathematical foundations of neuroscience*, volume 35. Springer Science & Business Media, 2010.
- [3] A. L. Hodgkin and A. F. Huxley. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *The Journal of Physiology*, 117(4):500–544, 1952.
- [4] C. Hammond, H. Bergman, and P. Brown. Pathological synchronization in parkinson’s disease: networks, models and treatments. *Trends in Neurosciences*, 30(7):357–364, 2007.
- [5] A. Galvan and T. Wichmann. Pathophysiology of parkinsonism. *Clinical Neurophysiology*, 119(7):1459–1474, 2008.
- [6] F. Mormann, K. Lehnertz, P. David, and C. E. Elger. Mean phase coherence as a measure for phase synchronization and its application to the eeg of epilepsy patients. *Physica D: Nonlinear Phenomena*, 144(3):358–369, 2000.
- [7] U. Feudel, A. Neiman, X. Pei, W. Wojtenek, H. Braun, M. Huber, and F. Moss. Homoclinic bifurcation in a hodgkin-huxley model of thermally sensitive neurons. *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, 10(1):231–239, 2000.
- [8] D. B. West. *Introduction to graph theory*, volume 2. Prentice hall Upper Saddle River, 2001.
- [9] S. H. Strogatz. Exploring complex networks. *Nature*, 410(6825):268–276, 2001.
- [10] Y. Kuramoto. *Chemical oscillations, waves, and turbulence*, volume 19. Springer Science & Business Media, 2012.
- [11] R. C. Budzinski, B. R. R. Boaretto, T. L. Prado, and S. R. Lopes. Detection of nonstationary transition to synchronized states of a neural network using recurrence analyses. *Physical Review E*, 96(1):012320, 2017.
- [12] T. de L. Prado, S. R. Lopes, C. A. S. Batista, J. Kurths, and R. L. Viana. Synchronization of bursting hodgkin-huxley-type neurons in clustered networks. *Physical Review E*, 90(3):032818, 2014.

- [13] C. A. S. Batista, A. M. Batista, J. A. C. De Pontes, R. L. Viana, and S. R. Lopes. Chaotic phase synchronization in scale-free networks of bursting neurons. *Physical Review E*, 76(1):016218, 2007.
- [14] C. A. S. Batista, E. L. Lameu, A. M. Batista, S. R. Lopes, T. Pereira, G. Zamora-López, J. Kurths, and R. L. Viana. Phase synchronization of bursting neurons in clustered small-world networks. *Physical Review E*, 86:016211, Jul 2012.
- [15] B. R. R. Boaretto, R. C. Budzinski, T. L. Prado, J. Kurths, and S. R. Lopes. Suppression of anomalous synchronization and nonstationary behavior of neural network under small-world topology. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, 2017.
- [16] N. Marwan, M. C. Romano, M. Thiel, and J. Kurths. Recurrence plots for the analysis of complex systems. *Physics Reports*, 438(5):237–329, 2007.
- [17] E. Butkov and J. B. P. F. de Carvalho. *Física matemática*. Livros Técnicos e Científicos, 1988.
- [18] D. J. Griffiths. Introduction to electrodynamics, 2005.
- [19] P. W. Atkins and L. Jones. *Princípios de Química-: Questionando a Vida Moderna e o Meio Ambiente*. Bookman Editora, 2009.
- [20] H. A Braun, K. Schäfer, K. Voigt, R. Peters, F. Bretschneider, X. Pei, L. Wilkens, and F. Moss. Low-dimensional dynamics in sensory biology 1: thermally sensitive electroreceptors of the catfish. *Journal of Computational Neuroscience*, 4(4):335–347, 1997.
- [21] P. R. Shorten and D. J. N. Wall. A hodgkin–huxley model exhibiting bursting oscillations. *Bulletin of Mathematical Biology*, 62(4):695–715, 2000.
- [22] C. Kittel. *Introduction to solid state*, volume 162. John Wiley & Sons, 1966.
- [23] P. Erdos and A. Rényi. On the evolution of random graphs. *Publications of the Mathematical Institute of the Hungarian Academy of Science*, 5(1):17–60, 1960.
- [24] N. Boccara. *Modeling complex systems*. Springer Science & Business Media, 2010.
- [25] R. Matthews and J. Gradel. *25 grandes ideias: como a ciência esta transformando nosso mundo*. Jorge Zahar, 2008.
- [26] D. J. Watts and S. H. Strogatz. Collective dynamics of 'small-world' networks. *Nature*, 393(6684):440–442, 1998.
- [27] M. E. J. Newman. The structure and function of complex networks. *SIAM Review*, 45(2):167–256, 2003.
- [28] A. Destexhe, Z. F. Mainen, and T. J. Sejnowski. Synthesis of models for excitable membranes, synaptic transmission and neuromodulation using a common kinetic formalism. *Journal of Computational Neuroscience*, 1(3):195–230, 1994.
- [29] L. D. Iasemidis and J. C. Sackellares. Review: Chaos theory and epilepsy. *The Neuroscientist*, 2(2):118–126, 1996.

- [30] N. F. Rulkov, I. Timofeev, and M. Bazhenov. Oscillations in large-scale cortical networks: map-based model. *Journal of Computational Neuroscience*, 17(2):203–223, 2004.
- [31] J. L. Hindmarsh and R. M. Rose. A model of neuronal bursting using three coupled first order differential equations. *Proceedings of the Royal Society of London B: Biological Sciences*, 221(1222):87–102, 1984.
- [32] H. Poincaré. Sur le probleme des trois corps et les équations de la dynamique. *Acta Mathematica*, 13(1):A3–A270, 1890.
- [33] S. H. Strogatz. *Nonlinear dynamics and chaos: with applications to physics, biology, chemistry, and engineering*. Hachette UK, 2014.
- [34] F. A. S. Ferrari and R. L. Viana. Two distinct desynchronization processes caused by lesions in globally coupled neurons. *Papers in Physics*, 7(1):0–0, 2015.
- [35] Deep-Brain Stimulation for Parkinson’s Disease Study Group et al. Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in parkinson’s disease. *The New England Journal of Medicine*, 2001(345):956–963, 2001.
- [36] A. L. Benabid, P. Pollak, D. Gao, D. Hoffmann, P. Limousin, E. Gay, I. Payen, and A. Benazzouz. Chronic electrical stimulation of the ventralis intermedius nucleus of the thalamus as a treatment of movement disorders. *Journal of Neurosurgery*, 84(2):203–214, 1996.
- [37] R. L. Barchi. Ion channel mutations and diseases of skeletal muscle. *Neurobiology of Disease*, 4(3):254–264, 1997.
- [38] J. Wang, J. Geng, and X. Fei. Two-parameters hopf bifurcation in the hodgkin–huxley model. *Chaos, Solitons & Fractals*, 23(3):973–980, 2005.
- [39] T. Morimoto, T. Hayakawa, H. Sugie, Y. Awaya, and Y. Fukuyama. Epileptic seizures precipitated by constant light, movement in daily life, and hot water immersion. *Epilepsia*, 26(3):237–242, 1985.
- [40] P. Satishchandra, A. Shivaramakrishana, V. G. Kaliaperumal, and B. S. Schoenberg. Hot-water epilepsy: A variant of reflex epilepsy in southern india. *Epilepsia*, 29(1):52–56, 1988.
- [41] G. C. McConnell, R. Q. So, J. D. Hilliard, P. Lopomo, and W. M. Grill. Effective deep brain stimulation suppresses low-frequency network oscillations in the basal ganglia by regularizing neural firing patterns. *Journal of Neuroscience*, 32(45):15657–15668, 2012.
- [42] R. E. Kleiger, J. P. Miller, J. T. Bigger, and A. J. Moss. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *The American Journal of Cardiology*, 59(4):256–262, 1987.
- [43] P. P. Galuzio, S. R. Lopes, and R. L. Viana. Two-state on-off intermittency and the onset of turbulence in a spatiotemporally chaotic system. *Physical Review Letters*, 105(5):055001, 2010.